FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

# THÈSE

N° 274

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

ARDAILLOU, Raymond, André

né le 10 juin 1930 à VILLENEUVE SUR LOT (Lot et Garonne)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DESTRUCTION TISSULAIRE AU COURS DES AFFECTIONS AIGUES SEVERES

Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma

Président : M. J. HAMBURGER, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : ARDAILLOU

Prénoms : Raymond, André

Date de soutenance :

N° d'ordre :

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 158p. 36p.sch.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 158p. 36p.sch.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

3

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 158p. 36p.sch.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 158p. 36p.sch.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

---

Nom du candidat : ARDAILLOU

Prénoms : Raymond, André

---

Date de soutenance :

N° d'ordre :

---

1

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 159p. 36p.aob.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Méd. A.O.E.M.T.

2

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 159p. 36p.aob.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Méd. A.O.E.M.T.

3

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 159p. 36p.aob.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Méd. A.O.E.M.T.

4

ARDAILLOU, Raymond, André
Contribution à l'étude de la destruction tissulaire au cours des affections aiguës sévères (Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma)
Paris Dact. In 4° 159p. 36p.aob.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Méd. A.O.E.M.T.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

# THÈSE

N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

ARDAILLOU, Raymond, André

né le 10 juin 1930 à VILLENEUVE SUR LOT (Lot et Garonne)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

## CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DESTRUCTION TISSULAIRE AU COURS DES AFFECTIONS AIGUES SEVERES

Intérêt et signification de l'activité tripeptidasique du plasma

Président : M. J. HAMBURGER, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

15-3-58

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.) Tanon, (L.), Velter (E.).

**DOYEN** . . . . . **Léon BINET.**
*Membre de l'Institut*

**ASSESSEUR** . . . . . **Jean VERNE.**

## I. — PROFESSEURS

| | | MM. |
|---|---|---|
| Anatomie | | CORDIER (G.) |
| Anatomie pathologique | | DELARUE (A.) |
| Anesthésiologie | | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie | | FASQUELLE (R.) |
| Biochimie médicale | | JAYLE (M. F.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale | | FAUVERT (R.) |
| Cancérologie médicale et sociale | | BERNARD (J.) |
| Clinique carcinologique | | REDON (H.) |
| Clinique de cardiologie | | MOUQUIN (M.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | SICARD (A.) |
| | Cochin | QUÉNU (J.) |
| | Hôtel-Dieu | MÉNÉGAUX (G.) |
| | Salpêtrière | MOULONGUET (P.) |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique | | MERLE D'AUBIGNÉ (R.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire | | de GAUDART-D'ALLAINES (F.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédie | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire | | MATHEY (J.) |
| Clinique génétique médicale | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique | | FUNCK-BRENTANO (P.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants | | CATHALA (J.) |
| Clinique des maladies infectieuses | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang | | MARCHAL (G.) |
| Clinique des maladies du système nerveux | | ALAJOUANINE (T.) |
| Cliniques médicales | Bichat | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| | Broussais | DE GENNES (L.) |
| | Cochin | MOREAU (R.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique | | DEBRAY (C.) |
| Clinique médicale propédeutique | | PASTEUR VALLERY-RADOT (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition | | BOULIN (R.) |
| Clinique de neuro-chirurgie | | PETIT-DUTAILLIS (D.) |
| Cliniques obstétricales | Baudelocque | LACOMME (M.) |
| | Port-Royal | VARANGOT (J.) |
| | Tarnier | LANTUEJOUL (P.) |
| Clinique ophtalmologique | | RENARD (G.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | | AUBIN (A.) |
| Clinique de pédiatrie Sociale | | MARIE (J.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie | | BERNARD (E.) |
| Clinique psychiatrique infantile | | MICHAUX (L.) |
| Clinique de puériculture | | LELONG (M.) |
| Clinique rhumatologique médicale et sociale | | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique | | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | | SÉNÈQUE (J.) |
| Clinique thérapeutique médicale | | LEMAIRE (A.) |
| Clinique urologique | | FEY (B.) |
| Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel) | | DJOURNO (A.) |
| Embryologie | | GIROUD (A.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | | SOULIÉ (P.) |
| Histologie | | VERNE (J.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance | | TURPIN (R.) |
| Hygiène et médecine préventive | | JOANNON (C.) |
| Médecine légale | | PIÉDELIÈVRE (R.) |
| Médecine du Travail | | DESOILLE (H.) |
| Parasitologie | | GALLIARD (H.) |
| Pathologie chirurgicale | | COUVELAIRE (R.) |
| Pathologie exotique | | LAVIER (G.) |
| Pathologie expérimentale et comparée | | LENÈGRE (J.) |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel) | | MERKLEN (F.) |
| Pathologie médicale | | DECOURT (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | | GARCIN (J.) |
| Pharmacologie et matière médicale | | CHEYMOL (J.) |
| Physiologie | | BINET (L.) |
| Physique médicale | | DOGNON (A.) |
| Radiologie médicale | | DESGREZ (H.) |
| Technique chirurgicale | | PATEL (J.) |
| Thérapeutique | | BROUET (G.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.), pr. s. ch.<br>CABROL (C.)<br>DEBEYRE (J.)<br>OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.<br>BUSSER (F.)<br>GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | N... N... |
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) pr. s. ch. (dét.)<br>NÉVOT (A.) pr. s. ch.<br>CHRISTOL (D.)<br>TOURNIER (P.)<br>BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.)<br>DESGREZ (P.), pr. s. ch.<br>POLONOVSKI (J)<br>SCHAPIRA (G.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE F.) |
| Carcinologie | N... N... |
| Dermato-Syphiligraphie | DUPE[illegible]T (B.) |
| Electro-Radiologie | N... |
| Embryologie | TUCHMANN-DUPLES[illegible] |
| Hématologie | N... N... |
| Histologie | COUJARD (R.) pr. s. ch.<br>N...<br>N... |
| Hydrologie | CORNET (A). |
| Hygiène | BOYER (J.), pr. s. ch.<br>DEPARIS (M.), pr. s. ch. |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.), pr. s. ch.<br>GAULTIER (M.)<br>HADENGUE (A.) |
| Médecine du travail | ALBAHARY (C.) |
| Neuro-chirurgie | DAVID (M.) |
| Neurologie | LHERMITTE (F.) |
| Obstétrique | GRASSET (J.)<br>LE LORIER (G.)<br>LEPAGE (F.)<br>MERGER (R.)<br>MORIN (P.)<br>RAVINA (J.)<br>ROBEY (M.) |
| Ophtalmologie | BRÉGEAT (P.)<br>DESVIGNES (P.) |
| Orthopédie | JUDET (R.) |
| Oto-rhino-laryngologie | AUBRY (M.)<br>MADURO (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.C.), pr. s. ch.<br>CHABAUD (A.) |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. (dét.)<br>ABOULKER (P.) |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie chirurgicale | BARCAT (J.)<br>CAUCHOIX (J.)<br>DUBOST (C.)<br>FAUREL (J.)<br>FLABEAU (F.)<br>GERMAIN (A.)<br>GOSSET (J.)<br>LAURENCE (G.)<br>LORTAT-JACOB (J.)<br>OLIVIER (Cl.)<br>POILLEUX (F.)<br>THOMERET (G.)<br>VERNE (J. M.)<br>N... N... |
| Pathologie expérimentale | LŒPER (J.)<br>MAURICE (P.) |
| Pathologie médicale | HAGUENAU (J.), pr. s. ch<br>BOUDIN (G.)<br>BOUVIER (J.B.)<br>BRICAIRE (H.)<br>BRISSAUD (H.)<br>CASTAIGNE (P.)<br>CONTE (M.)<br>DEROT (M.)<br>DOMART (A.)<br>LAMOTTE (M.)<br>LAROCHE (C.P.)<br>MACREZ (Cl.)<br>MILLIEZ (P.)<br>PÉQUIGNOT (H.)<br>RAMBERT (F.)<br>ROYER (P.)<br>THIEFFRY (St.)<br>TURIAF (J.)<br>WOLFROMM (R.)<br>N...<br>N... |
| Pédiatrie | JOSEPH (R.)<br>LOZZICONACCI (P.)<br>POLONOVSKY (Cl.) |
| Pharmacologie | LEVY (Mlle J), pr. s. ch<br>N... |
| Physiologie | BARJETON (D.), pr. s. ch<br>PARROT (J.), pr. s. ch<br>DEJOURS (P.) |
| Physique médicale | GOUGEROT (L.)<br>N... |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| Psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Psychiatrie infantile | N... |
| Rhumatologie | DELBARRE (F.) |
| Stomatologie | CERNÉA (P.)<br>CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.)<br>PERRAULT (M.) |
| Urologie | KUSS (R.) |

## III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

### à titre permanent.

| | MM. |
|---|---|
| Clinique chirurgicale | AMELINE (A.)<br>HUGUIER (J.)<br>LÉGER (L.)<br>PADOVANI (P.)<br>ROUX (M.) |
| Clinique médicale | DREYFUS (Gilbert)<br>KOURILSKY (R.) |
| Clinique neurologique | DE SÈZE (S.) |
| Clinique obstétricale | MAYER (M.) |
| Clinique ophtalmologique | OFFRET (G.) |
| Clinique pédiatrique | LAPLANE (R.) |
| Clinique psychiatrique | BARUK (H.) |

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. MOREL (J.) |
| Secrétaire | Mlle CHAINTREUIL (G.) |
| Conservateur, chargé de la direction | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.) |
| Bibliothécaires | Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.) |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Professeur de Clinique des Maladies métaboliques

Il a inspiré le sujet de ce travail, m'a donné les moyens de le réaliser, en a guidé toutes les étapes.

Qu'il soit assuré de ma respectueuse admiration et de mon fidèle attachement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547110_0001

A Monsieur le Professeur agrégé G. RICHET,

Sans lui, cette thèse n'existerait pas. Elle n'est que le reflet de ses travaux sur le catabolisme azoté, auxquels il a bien voulu m'associer.

Qu'il soit assuré de toute ma reconnaissance et de mon affectueux attachement.

A mes maîtres dans les hôpitaux :

Externat

Professeur J. SENEQUE
Professeur J. LENEGRE
Professeur L. DE GENNES
Professeur PASTEUR VALLERY RADOT
Docteur R. MALLET

Internat

Professeur R. KOURILSKY
Docteur R. MALLET
Professeur M. DEPARIS
Professeur J. HAMBURGER
Professeur J. LENEGRE
Professeur L. DE GENNES
Professeur J. BERNARD

A tous ceux qui m'ont enseigné :

les professeurs agrégés A. DOMART, P. MILLIEZ, M. WOLFROMM, Cl. LAROCHE, P. MAURICE, H. BRICAIRE, J. CROSNIER, G. MATHE

les docteurs R. TOURNEUR, A. GERBAUX

médecins des hôpitaux de Paris, les docteurs

F. BONNENFANT, A. SARRAZIN, B. COBLENTZ, L. MOREAU, G. DECROIX, S. KOURILSKY

médecins assistants des hôpitaux de Paris

H. ROUMAGNAC et M. FERRAND

médecins des hôpitaux militaires

A ceux et celles qui m'ont aidé dans ce travail

J.L. FUNCK-BRENTANO, H. DUCROT, B. ANTOINE,
H. VILLIERS, J. ALTMAN, B. LEMOINE, J. RENAIS

# INTRODUCTION

Le légionnaire B... Paul, âgé de 28 ans, est blessé dans l'Aurès le 13 Janvier 1957 par une balle transfixiante abdomino-thoracique. Une intervention chirurgicale faite quelques heures après et techniquement satisfaisante répare une plaie du foie. Le pronostic est des plus sombres, car les jours suivants la diurèse diminue progressivement et le taux de l'urée sanguine s'élève rapidement. Le blessé est alors transféré en avion de Tébessa à Paris dans le service de notre maître le Professeur Hamburger. A son arrivée, le 22 Janvier, l'urée sanguine atteint 4,70 g./l., la kaliémie 8,5 mEq/l., état humoral qui impose d'urgence une épuration par le rein artificiel. Dès le lendemain, la diurèse se rétablit atteignant 700 $cm_3$ le 25 Janvier et 1.500 $cm_3$ le 26. Bien que la quantité d'urée éliminée chaque jour atteigne 28 grammes, l'urée sanguine s'élève de nouveau rapidement passant de 1,35 g./l. à 3,1 g./l. en deux jours. De tels chiffres témoignant de l'intensité exceptionnelle du catabolisme azoté. Celui-ci ne tarde pas à entraîner une complication encore plus redoutable : la désunion de toutes les plaies, y compris la plaie de laparotomie, faisant craindre une grande éventration. Heureusement, la face antérieure du foie masque les deux tiers de la brèche, et le colon transverse le tiers restant, si bien que l'éviscération mortelle n'a pas lieu.

Ainsi, cet homme jeune, d'une exceptionnelle robustesse, atteint d'une blessure entièrement curable et traitée dans de parfaites conditions a failli mourir deux fois du fait d'un hypercatabolisme azoté, une première fois quand l'intensité de la destruction tissulaire compliquant une insuffisance rénale modérée et passagère a créé des désordres humoraux à peine compatibles avec la vie, une deuxième fois quand l'éviscération menaçait à la suite de la désunion de la plaie de laparotomie.

La notion de destruction tissulaire en pathologie n'est pas nouvelle. Elle a été démontrée au début du siècle. Les cliniciens français en avaient jaugé l'intérêt. VAQUEZ (212) en 1900 demandait pour la première fois que l'on nourrisse les typhiques de manière substantielle, afin d'éviter qu'un jeûne intempestif ne se surajoute à l'hypercatabolisme et n'accentue l'extrême dénutrition dont pouvaient mourir les malades. GARNIER et SABAREANU (77) montraient que le catabolisme au cours des maladies infectieuses était souvent beaucoup plus intense que ne l'aurait laissé supposer la perte de poids, la rétention d'eau masquant en partie cet effet. ACHARD (4,5), MERKLEN (137, 138). LEMIERRE (121), à leur tour décrivaient la "désassimilation azotée" ou "l'azoturie toxique" des états infectieux et des intoxications sévères. Parmi les affections dont l'évolution est dominée par le degré du catabolisme protidique, l'anurie occupe une place de choix. Chez ces malades, comme l'écrit Ch. RICHET (157), "si le facteur rénal explique l'azotémie, le facteur tissulaire explique la rapidité avec laquelle elle s'élève et le degré élevé qu'elle atteint".

L'hypercatabolisme protidique, trouble commun à toutes les affections aiguës sévères, offre un vaste champ-d'étude que l'on peut aborder sous des angles multiples. L'un d'eux est celui des rapports entre l'hypercatabolisme protidique et l'activité protéolytique du plasma, sujet que cliniciens et biologistes avaient jusqu'à présent presque entièrement négligé. C'est à l'une de ces activités, celle qui concerne le pouvoir d'hydrolyse des tripeptides par le plasma, que nous avons consacré ce mémoire.

Ce travail a été entrepris sous l'impulsion de notre maître le Professeur J. Hamburger. Il a bien voulu nous associer aux recherches effectuées à la Clinique des Maladies Métaboliques où sont hospitalisés de nombreux malades atteints d'affections aiguës sévères avec ou sans insuffisance rénale, dont l'hypercatabolisme azoté constitue une complication vitale. Comme un tel trouble métabolique intéresse de nombreux domaines de la pathologie, il nous a été possible d'en poursuivre l'étude tout au long de notre internat grâce à l'appui que nous avons reçu de nos maîtres successifs.

Notre travail est divisé en trois parties :

I - La première est un bref rappel des connaissances actuelles sur le catabolisme protidique.

II - La deuxième est consacrée à l'exposé de nos recherches personnelles concernant l'activité tripeptidasique du plasma dans les affections aiguës sévères de toute nature et au cours de certains hypercatabolismes protidiques expérimentaux.

III - La troisième partie enfin est réservée à la discussion des problèmes soulevés par nos résultats. Nous y donnons les raisons, qui nous poussent à admettre que l'activité tripeptidasique du plasma est le premier individualisé des chaînons du mécanisme responsable de l'hypercatabolisme protidique observé en clinique.

# PREMIERE PARTIE.

-:-:-:-:-:-:-:-

## LE CATABOLISME PROTIDIQUE.

## MOYENS D'ETUDE ET VARIATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES.

Les processus physio-pathologiques du catabolisme protidique sont intimement liés à la reconstruction protidique, c'est-à-dire aux phénomènes inverses d'anabolisme. On ne peut les comprendre que lorsqu'ils sont insérés dans le cadre plus général du métabolisme protidique. Aussi étudierons-nous successivement :

- Le schéma général du métabolisme protidique ;
- Les méthodes permettant d'explorer l'équilibre protidique ;
- Les principaux facteurs physiologiques l'influençant ;
- Les conditions pathologiques de déséquilibre protidique.

### I - SCHEMA GENERAL DU METABOLISME PROTIDIQUE.

Au début du siècle, FOLIN (69) avait séparé le métabolisme protidique en deux fractions, endogène et exogène. L'azote excrété par un sujet soumis à un régime dépourvu d'azote représentait la fraction endogène, alors que la fraction exogène provenait des protéines alimentaires. Cette distinction absolue fut bientôt considérée comme artificielle, protéines d'origine exogène ou endogène étant également utilisées dans les processus cataboliques. Il y a échange continu de matériaux azotés endogènes et exogènes. BORSOOK et KEIGHLEY (22), les premiers, démontrèrent l'unicité du métabolisme protidique. Ils observèrent que chez l'animal en équilibre azoté, environ la moitié de l'azote excrété provient des protéines tissulaires renouvelées continuellement grâce à l'azote du régime WHIPPLE (222) développa

cette conception et établit l'existence d'un "équilibre dynamique" entre toutes les protéines de l'organisme ; les protéines cellulaires peuvent être mobilisées et transformées à l'intérieur de la cellule pour subvenir à un déficit sanguin, plasmatique ou globulaire. L'utilisation d'acides aminés marqués par SCHOENHEIMER et RITTENBERG (172) devait confirmer et développer ces données. Ces auteurs montrèrent qu'à l'intérieur d'une molécule protidique il y a renouvellement continuel de ses constituants azotés. Bien que l'analyse rapprochée de la protéine montre chaque fois la même composition en acides aminés et la même disposition moléculaire, les composants de ces acides aminés sont entièrement différents. Peu de temps après l'administration d'acides aminés marqués, l'azote isotopique peut être retrouvé dans tous les tissus et l'azote excrété est à la fois alimentaire et tissulaire. On aboutit donc à la conception fondamentale du remplacement continuel de toutes les protéines de l'organisme, sans modifications globale quantitative ou qualitative de ces mêmes protéines.

Cette loi générale ne s'applique cependant pas avec la même rigueur à toutes les protéines tissulaires. SPRINSON et RITTENBERG (198) par leur méthode de calcul de la durée de demi-vie des protéines, séparèrent en catégories plus ou moins labiles les protéines de l'organisme. Les plus facilement mobilisables sont celles du foie, des reins, de l'intestin. Viennent ensuite des protéines intermédiaires, comme celles du plasma et enfin les protéines relativement stables des muscles squelettiques, qui se détruisent lentement pour fournir énergie ou azote.

Protéines tissulaires ou du régime alimentent "la masse commune azotée". L'origine de l'azote dès son appartenance à cette masse commune, ne fait aucune différence. Une partie de cet azote sert à la synthèse protidique, le reste est dégradé et excrété. Cette équivalence des protéines n'est plus vraie, si on l'applique aux unités constituant les protéines alimentaires, c'est-à-dire les acides aminés. ROSE (164) démontra chez le rat que la composition en acides aminés des protéines du régime modifie la croissance et la courbe de poids. Cet auteur aboutit à la conclusion qu'il existe neuf acides aminés indispensables. Des expériences ultérieures (165) prouvèrent qu'il en est huit absolument nécessaires chez l'homme et que le

défaut d'un seul de ces huit dans le régime détermine une balance azotée négative. Beaucoup d'acides aminés jouant un rôle essentiel dans les processus du métabolisme protidique n'appartiennent pas à ce groupe. C'est ce qui amène à penser que, peut-être, l'organisme sait rapidement les synthétiser, alors que la capacité de synthèse des acides aminés du groupe de ROSE est limitée ou nulle. L'apport absolu azoté influence également l'utilisation de l'azote fourni. L'azote ammoniacal par exemple, totalement excrété lorsqu'il est apporté en supplément d'un régime riche en protéines, peut être utilisé lorsqu'on le fournit à des sujets soumis à un jeûne protidique prolongé.

A côté des protéines de régime la masse commune azotée est alimentée par les protéines tissulaires. Cela a conduit à rechercher les réserves protidiques de l'organisme. La notion de réserve protidique n'est pas aussi évidente que celle de réserve glucidique ou lipidique ; car il n'existe pas de dépôts analogues à ceux du glycogène dans le foie ou de graisse dans le tissu adipeux. Cependant, le jeûne protidique étant possible, on a été amené à la conception de réserve protidique. WHIPPLE (223) a montré que le déficit aigu en hémoglobine déterminé chez le chien par des hémorragies répétées est corrigé dans la proportion de 40 à 60 %, même si l'animal est à jeûn. En revanche, au cours du jeûne protidique, les protéines plasmatiques peuvent servir d'ultime réserve.

Toutes les protéines peuvent être considérées comme une réserve possible, leur plus ou moins grande facilité de mobilisation correspondant à leur durée de demi-vie, telle qu'on l'a calculée à l'aide d'éléments marqués. Ainsi, à mesure que le jeûne protidique se prolonge, les protéines indispensables fournies d'abord par le foie et les reins, proviennent ensuite de la masse musculaire squelettique.

## II - METHODES PERMETTANT D'EXPLORER L'EQUILIBRE PROTIDIQUE.

Ce résumé du métabolisme protidique montre que si l'on veut connaître dans le détail l'équilibre protidique, on doit apprécier plusieurs éléments. On peut les séparer en deux catégories : d'une part, la masse pro-

tidique totale, les masses respectives de certaines protéines particulières, les réservos protidiques possibles ; d'autre part, le bilan quotidien de l'équilibre azoté comparant les apports et les déchets du métabolisme protidique.

1 - Exploration de la "masse protidique" et de ses constituants.

a) La masse globale des protéines du corps ne peut pas actuellement être précisée à l'état statique. On ne peut qu'estimer grossièrement ses variations par la courbe de poids. La perte de poids en effet est la conséquence habituelle de la destruction protidique et son degré est souvent parallèle à l'intensité de cette dernière. Mais d'autres facteurs influençant le poids doivent être évalués avec soin. La diminution des réserves lipidiques intervient dans le même sens. La perte tissulaire peut être en revanche masquée par l'accroissement de volume des liquides extra-cellulaires. Celà peut s'expliquer par la libération de l'eau endogène qu'entraîne la destruction des tissus et par sa rétention comme dans l'anurie (85). Le secteur extra-cellulaire s'accroît également en cas de carence protidique prolongée du fait de la diminution de la concentration des protéines plasmatiques et donc de leur pouvoir encotique global.

Aussi doit-on envisager la courbe de poids comme la résultante de plusieurs facteurs et l'interpréter de manière critique. Afin d'estimer le déficit protidique global, on s'aidera de l'état des tissus eux-mêmes, atrophie musculaire et conséquences de la carence protidique sur les autres organes.

b) Les masses respectives de certaines protéines particulières peuvent être évaluées avec plus de précision que la masse protidique globale.

Les protéines plasmatiques sont de dosage aisé. Mais leur concentration dépend également du volume plasmatique. Aussi doit-on faire cette détermination également si l'on veut connaître la masse protidique circulante totale. Même ainsi corrigé, le taux des protéines plasmatiques est un mauvais témoin de l'équilibre protidique de l'organisme entier, car il ne reflète pas les réserves protidiques des tissus. L'homéostase plasmatique est en effet maintenue aux dépens des protéines tissulaires. KEYS et coll.

(114) constatèrent au cours d'expériences de demi-jeûne chez l'homme une perte de poids en moyenne de 24,3 %, sans modification notable des protides totaux circulants (-1,9 %). WEECH (217) a voulu remplacer la mesure des protéines totales par celle des albumines afin d'éliminer les élévations du taux des globulines liées à l'infection ou à une autre cause. ZELDIS (230) et CHOW (39) avaient également constaté qu'au cours d'expériences de privation protidique, l'albumine circulante diminuait fortement alors que les alpha-globulines s'abaissaient très légèrement. WEECH et col. (218) et SACHAR et coll. (169) ont montré que, au cours du jeûne protidique, chaque gramme d'albumine plasmatique en moins correspondait à une perte de 30 g. de protéine tissulaire. Ces travaux sont discutés par KEYS (114), mais trouvent une confirmation dans la constatation faite par FAUVERT et HARTMANN (62) de la diminution de la masse des protéines plasmatiques au cours du syndrome de dénutrition protidique des gastrectomisés.

La masse globale des protéines musculaires peut être appréciée par une méthode indirecte, la mesure de la créatininurie des 24 heures. On a été frappé depuis longtemps par la constance de l'élimination urinaire quotidienne de ce corps : 1,1 g ± 0,4 g. chez la femme et 1,8 ± 0,5 g. chez l'homme. En effet, l'élimination urinaire quotidienne de créatinine chez le sujet normal ne dépend ni du volume urinaire global, ni de l'excrétion azotée globale, ni de l'alimentation et de sa richesse en protéines (71). Par contre, elle est en rapport avec la masse musculaire fonctionnelle globale. Le coëfficient de créatinine, nombre de milligrammes de créatinine éliminé par kilog. de poids, a été proposé comme un index du développement musculaire (144). Les conditions s'accompagnant d'une diminution de la masse musculaire voient donc la créatininurie s'abaisser parallèlement. Celà n'est vrai que lorsque les fonctions rénales sont normales, l'insuffisance rénale retentissant précocément sur l'excrétion de la créatinine, comme l'a montré DEROT (54).

L'état de déficit protidique du muscle peut également être apprécié par la biopsie musculaire (128). Mais c'est un procédé inutilisable de manière répétée et d'interprétation très discutable.

c) La masse protidique de réserve, c'est-à-dire la masse protidique mobilisable en cas de besoin peut être explorée par des épreuves dynamiques. POLLAK et HALPERN (152) considèrent que la modification de la masse totale des protéines circulantes à la suite de l'injection de sérum salé intra-veineux est un des tests les meilleurs et les plus simples. En 1939, CALVIN (32) avait montré que la masse totale des protéines circulantes chez le chien s'accroissait à la suite d'une perfusion de sérum salé isotonique. SHEARBURN (184) confirma ce phénomène et montra que la réponse chez les animaux dénutris était faible et retardée. HARROUN, SMITH et LEVEY (92) ont appliqué la méthode chez l'homme. Ils mesurent la masse totale des protéines circulantes avant et après perfusion intra-veineuse rapide de un litre de sérum physiologique. Chez le sujet en bon état, ils observent un accroissement moyen de 13,9 g. des protéines circulantes ; chez le sujet dénutri, ils constatent à l'inverse une chute, en moyenne de 14,7 g.

On a également réalisé des épreuves de tolérance azotée. SHENKER et BROWNE (183) ont étudié le taux horaire d'élimination azotée urinaire après injection intra-veineuse d'hydrolysat de caséine. D'autres méthodes ont été utilisées. Toutes semblent être de mauvais témoins des réserves protidiques des tissus.

2 - Méthodes de bilan quotidien de l'équilibre azoté.

a/ La technique classique est la mesure de la balance azotée. La vraie balance azotée se détermine en soustrayant la quantité d'azote excrétée dans les urines, les fèces et les émonctoires accessoires (sueur, salive..) de la quantité d'azote contenue dans l'alimentation ou injectée dans l'organisme. On néglige habituellement la fraction excrétée en dehors du tractus urinaire et digestif. Celà n'est plus vrai dans certaines conditions pathologiques comme les brûlures, les hémorragies, les ponctions d'exsudats. En dehors de ces cas, on considère seulement l'azote fécal et urinaire. L'azote fécal peut être évalué en moyenne et de manière approximative à 5 % de l'azote urinaire (157). Il est variable chez le même sujet et d'un sujet à l'autre, mais étant donné sa valeur absolue très basse, beaucoup d'auteurs le négligent dans le calcul de la balance azotée, sauf dans les troubles de l'absorption intestinale où il peut atteindre des taux très

élevés. L'azote urinaire non protidique est voisin de 13 g. par jour chez l'adulte normal, mais peut varier considérablement chaque jour en fonction de l'alimentation. Ce sont les fractions uréiques et ammoniacales qui se modifient, les autres éléments azotés des urines restant relativement constants.

La balance azotée ne peut donner une idée de l'azote formé par l'organisme que si l'azote du milieu intérieur ne change pas. Cette méthode d'appréciation ne peut donc s'appliquer que si le taux de l'urée sanguine reste constant.

b/ Cet inconvénient ne se retrouve plus si on détermine l'urée endogène formée quotidiennement. Cette méthode a été conseillée par Ch. RICHET (157), puis par J. HAMBURGER (84) pour évaluer l'hypercatabolisme azoté au cours de l'insuffisance rénale. La valeur de l'urée endogène formée quotidiennement s'obtient en additionnant la variation journalière du capital uréique à l'urée urinaire excrétée, et en retranchant l'urée provenant des protéines alimentaires. On obtient ainsi un témoin direct du catabolisme azoté endogène. Il faut évidemment considérer ce calcul comme approché puisqu'il ne tient pas compte de l'excrétion extra-urinaire d'urée et qu'il repose sur la parfaite diffusibilité de l'urée dans son espace de distribution. Il néglige également la teneur en graisses de l'organisme dont dépend le pourcentage d'eau totale. Ce dernier point est particulièrement important à considérer. L'eau totale de l'organisme se modifiant au fur et à mesure de la destruction tissulaire, l'espace de diffusion de l'urée suit fidèlement ses variations. Aussi doit-on tenir cette méthode de calcul comme "capable de fournir au mieux un ordre de grandeur du catabolisme azoté" (J. HAMBURGER).

Parmi ces nombreuses méthodes, aucune n'est à l'abri de critiques, en particulier, aucune n'apprécie de manière satisfaisante le catabolisme protidique. Les épreuves d'exploration de la "masse protidique" ou de ses constituants ne donnent que des renseignements très indirects sur l'intensité de la destruction des protéines tissulaires. Le calcul de la balance azotée ne juge que l'équilibre entre catabolisme et anabolisme. Si les deux phénomènes varient dans le même sens, le bilan global n'est pas modi-

116. L'estimation de l'urée endogène seule constitue une approche du problème, mais cependant très criticable.

## III - FACTEURS PHYSIOLOGIQUES INFLUENCANT LA DESTRUCTION DES PROTEINES TISSULAIRES.

Les principaux facteurs physiologiques dont dépend la destruction des protéines tissulaires sont le régime, le fonctionnement des glandes endocrines et certaines conditions physiologiques particulières.

1°) Le contenu protidique du régime influence fortement le catabolisme protidique. Lorsque l'apport protidique n'est pas suffisant, l'organisme est amené à détruire et à utiliser les protéines tissulaires afin de libérer ainsi les acides aminés indispensables, à la synthèse des protéines protoplasmiques essentielles. Il existe un besoin protidique minimum quotidien. Les physiologistes l'ont identifié à la perte d'azote quotidienne obligatoire survenant au cours du jeûne protidique isolé avec apport calorique suffisant. Elle est de 3 à 4 g. environ. Ch. RICHET (158) a observé que cette "azoturie basale" était proportionnelle à la surface corporelle, et pense que "elle mesure l'usure ou mieux les besoins cellulaires en matière protidique". Le même phénomène a été étudié par TERROINE (204) sous le nom de "dépense azotée endogène spécifique".

La composition en acides aminés du régime est également importante, le défaut en un seul acide aminé indispensable déterminant une balance azotée négative. Plus récemment, on a insisté sur la nécessité de l'apport simultané de ces acides aminés indispensables. L'ingestion retardée d'un seul d'entre eux peut diminuer l'utilisation du mélange, dont il a été ôté au repas précédent (34).

Le contenu du régime en graisses et surtout en glucides est également essentiel. Lorsqu'en plus des besoins plastiques, les protéines tissulaires doivent fournir de l'énergie, leur destruction s'accroît considérablement. Au contraire, un apport glucidique suffisant dans l'alimentation tend à freiner le catabolisme azoté. Cette constatation découle des travaux des physiologistes français, Ch. RICHET (160) et TERROINE (203). Elle fournit

une application clinique remarquable dans l'insuffisance rénale, dont le régime a été particulièrement bien étudié par BORST (23), BULL (28) et HAMBURGER (84).

2°) Toutes les glandes endocrines, exceptées peut-être les parathyroïdes, semblent influencer l'équilibre protidique et le catabolisme azoté.

L'hypophyse antérieure active le catabolisme azoté grâce à sa double sécrétion d'hormone corticotrope (A.C.T.H.) et d'hormone thyréotrope. L'administration d'A.C.T.H. produit une balance azotée négative, liée à la destruction accrue des protéines tissulaires secondaire à l'augmentation de la sécrétion des corticoïdes surrénaux. On a montré que l'A.C.T.H. retardait la guérison des blessures (44). De même, l'hormone thyréotrope accroît le catabolisme azoté par l'intermédiaire de la sécrétion thyroïdienne. A l'inverse, l'anté-hypophyse sécrète l'hormone de croissance. Mais on n'a jamais pu avec les préparations dont on dispose obtenir une épargne azotée chez l'homme.

La thyroïde, grâce à la thyroxine et à la triiodotyronine, favorise le catabolisme azoté. L'administration de ces hormones accroît la déperdition azotée. On a élucidé ces dernières années le mécanisme périphérique de leur action. Elles interviennent au niveau de la réaction couplée de la phosphorylation oxydative en favorisant l'oxydation et en inhibant au contraire la phosphorylation (202, 228). Le déséquilibre qui en résulte détermine l'augmentation des oxydations et ainsi la destruction accrue des protéines tissulaires.

Les corticoïdes de la cortico-surrénale et en particulier le cortisol, la cortisone et son dérivé la prednisone accroissent également le catabolisme azoté. On a beaucoup discuté pour savoir si ce phénomène était la conséquence d'un effet véritablement catabolique ou antianabolique. Cette dernière hypothèse est défendue par CLARK (40) qui pense que la cortisone inhibe la synthèse des protéines, les acides aminés d'origine alimentaire étant déviés de leur utilisation normale pour être transformés en glucides ou éliminés tels quels. Mais d'autres expériences sont en faveur d'un effet catabolique sur les protéines tissulaires (33). Il semble donc que l'action de la surrénale sur le métabolisme de l'azote se fasse à la fois

au niveau de la synthèse et de la dégradation des protéines tissulaires.

L'insuline exerce une action anabolisante sur le métabolisme des protéine grâce à son antagonisme vis-à-vis des corticoïdes. Elle diminue l'excrétion d'azote, à condition que l'alimentation fournisse suffisamment d'hydrates de carbone.

Les hormones sexuelles, en particulier les androgènes, possèderaient également un pouvoir d'épargne azoté. L'injection de testostérone chez l'animal entraîne un gain azoté net (26). Chez l'homme, on observe un bilan azoté positif lors des traitements par les androgènes (3).

3°) Des conditions physiologiques variées influent également sur l'équilibre protidique des tissus.

L'exercice musculaire intense et prolongé accroît les dépenses azotées. Les besoins protidiques s'élèvent chez le sujet jeune, la femme enceinte et la nourrice. Mais ce sont surtout certains états pathologiques, en particulier les maladies aiguës sévères, qui renversent l'équilibre protidique et déterminent une destruction tissulaire accrue.

## IV - LES CONDITIONS PATHOLOGIQUES DU DESEQUILIBRE PROTIDIQUE.

Les maladies aiguës sévères s'accompagnent d'un amaigrissement important, lié à la destruction protidique tissulaire. Celle-ci dépend de nombreux facteurs communs à tous ces états et également de l'étiologie propre de la maladie.

Ces facteurs communs sont le jeûne, ou le semi-jeûne, l'immobilisation au lit, l'infection.

Le catabolisme protidique au cours du jeûne total est bien connu depuis les travaux du début du siècle de Ch. RICHET (155), M. BARDIER (11) et H. ROGER (163) en particulier. Ces auteurs ont montré que l'excrétion azotée passait par plusieurs phases : la première très courte dure deux à trois jours, durant lesquels l'azote éliminé diminue très rapidement, ce qui correspond à l'utilisation des aliments qui existent encore dans le tube digestif et dans le sang. Durant la deuxième phase, qui est la plus longue, l'excrétion azotée se stabilise à un taux peu élevé, qui traduit le

besoin minimum indispensable en proréines nécessité par le renouvellement des protoplasmes. En revanche, l'énergie est fournie par les glucides, dont les réserves hépatiques mobilisables sont rapidement épuisées, et surtout par les graisses. La troisième période précédant de peu la mort est caractérisée par l'épuisement des réserves lipidiques. Les protides doivent alors servir eux-mêmes à couvrir les besoins énergétiques. L'excrétion azotée urinaire augmente considérablement ; l'urée sanguine elle-même s'élève à cette phase ultime. Au cours du jeûne, l'azote, le phosphore et le potassium sont perdus dans les mêmes proportions que celles auxquelles on les trouve dans le protoplasme musculaire. Cette constatation témoigne bien de la destruction par l'organisme de ses protéines les plus stables comme les protéines musculaires, en vue de subvenir à ses besoins.

Le jeûne, au cours des affections aiguës sévères, est souvent seulement partiel. Le régime peut être suffisant caloriquement, mais déséquilibré quant à sa concentration en protéines ou insuffisant caloriquement et entraînant un déficit protidique associé. WEECH (218) a bien étudié la destruction tissulaire au cours du jeûne protidique. Chez des chiens recevant un régime caloriquement suffisant, mais dépourvu de protéines, il constate que l'azote formé provient pour 77,8 % des tissus et surtout du foie, 18,7 % de l'hémoglobine sanguine et 3,5 % des protéines du sérum.

Le jeûne ou le semi-jeûne des affections aiguës sévères peut être dû à plusieurs causes. Parfois, le malade est incapable de s'alimenter parce qu'il est inconscient, qu'il ne peut déglutir ou qu'il vomit tout ou partie de ce qu'il ingère. On doit alors s'adresser à l'intubation ou à l'alimentation parentérale. Le déficit protidique peut relever, dans d'autres cas, malgré la possibilité d'une alimentation buccale normale, d'une absorption insuffisante des amino-acides libérés au niveau de l'intestin, à laquelle on remédiera par l'alimentation intra-veineuse.

L'immobilisation prolongée au lit détermine également à elle seule une balance azotée négative, même chez des sujets en bonne santé convenablement nourris. DEITRICK et coll. (52) observent après immobilisation, l'augmentation de l'azote excrété à partir du 5ème jour avec un maximum le 10ème jour. En six semaines, ces sujets perdirent une moyenne de 53,6 g. d'azote.

Parallèlement, on constata une atrophie des masses musculaires des jambes immobilisées. Ces faits ont été confirmés par HOWARD et coll. (102, 104). Ces auteurs ont également montré que la quantité d'azote perdue au cours de l'immobilisation pouvait faire prévoir la réponse catabolique du sujet à la suite d'un traumatisme ou d'une maladie, l'azote excrété dans ces circonstances étant plus élevé chez les malades qui en éliminaient de manière importante durant une simple immobilisation.

Le rôle de l'infection est également important en ce qui concerne la balance azotée. Il faut différencier deux phénomènes, l'un local, l'autre général. La destruction tissulaire locale est assurée dans les foyers infectieux par les diastases microbiennes. Elle peut dans certains cas être considérable et libérer des quantités importantes de déchets azotés. Mais en dehors de ces phénomènes locaux, on s'est demandé si la fièvre à elle seule pouvait modifier l'équilibre protidique. On sait qu'un adulte normalement vêtu dans une atmosphère de 15° a besoin d'environ 750 calories par 24 heures pour maintenir sa propre température. Le calcul montre que la fièvre augmente le besoin basal d'environ 13 % par élévation d'un degré centigrade. Comme les hyperpyrexies induites artificiellement n'affectent pas l'excrétion azotée (78), on en a déduit que le besoin calorique supplémentaire lié à la fièvre était couvert par les glucides et les lipides de l'organisme. Les protides ne semblent intervenir qu'en cas d'infection fébrile prolongée ou de jeûne associés.

A côté de ces trois facteurs, jeûne, immobilisation et infection, souvent associés au cours des maladies aiguës sévères, on doit faire intervenir la nature de la maladie elle-même. De nombreuses affections déterminent une destruction tissulaire accrue. Ce sont les traumatismes, fractures, écrasements, actes chirurgicaux, les brûlures, les maladies infectieuses, les intoxications, les anuries, les insuffisances hépatiques, certaines maladies endocriniennes et neurologiques, certains cancers et hémopathies.

N'importe quel traumatisme détermine une balance azotée négative (27, 43). Il existe toujours un temps de latence avant que cet état de déséquilibre n'atteigne son maximum. CUTHBERSON (46) a observé le délai de 3 à 4 jours après intervention chirurgicale. HOWARD (104) a constaté à la

suite de fractures des os longs un temps de latence de 48 heures. L'excrétion azotée urinaire atteint son maximum au bout de 6 jours et l'équilibre azoté ne peut être complètement rétabli que vers le 38ème jour. L'intensité de la réponse catabolique est en rapport avec l'importance du traumatisme.

Les brûlures sont une des conditions entraînant une destruction tissulaire parmi les plus intenses (20, 21). L'azote est perdu à la fois par les urines et les fèces, et également les exsudats au niveau des plaies. N'importe quel acte chirurgical important est suivi d'une phase de balance azotée négative en rapport avec l'importance de l'acte. Un régime adéquat peut l'amoindrir considérablement.

Toutes les maladies infectieuses s'accompagnent d'un hypercatabolisme protidique endogène. Une des plus étudiées fut la fièvre typhoïde. Guy LAROCHE et TREMOLIERE (119) distinguaient trois phases au cours de cette maladie, une première période de grand catabolisme azoté durant toute la phase fébrile et les trois ou quatre premiers jours suivant le retour de la température à la normale, une phase intermédiaire avec bilan azoté sensiblement équilibré de durée variable, puis la période anabolique de la convalescence. Ces auteurs estimaient les pertes azotées à 43 % en moyenne des protides musculaires. Si la typhoïde actuellement ne correspond plus à ce tableau, d'autres maladies infectieuses déterminent encore des destructions tissulaires importantes. Ce sont elles qui sont responsables de la crise azoturique qui accompagne souvent la défervescence thermique de la fin de la maladie. Une des infections le plus sévèrement catabolisante est la polyomyélite. WHEDON et SHORR (221) dans une étude récente trouvent une phase catabolique de 103 jours en moyenne, celà malgré un régime adapté et suffisant.

Les intoxications graves entraînent toujours une destruction tissulaire accrue. Certains toxiques ont en outre par eux-mêmes un pouvoir catabolisant intense, comme le dinitrophénol dont on a rapproché le mode d'action de celui de la thyroxine.

L'hypercatabolisme azoté est également marqué au cours de l'insuffisan-

ce rénale, où il influence notablement l'évolution. La destruction protidique considérable dans les "syndromes d'écrasement" est également très importante dans d'autres conditions. J. HAMBURGER (84) donne l'exemple d'une néphrite aiguë spirochetosique, où la formation d'urée endogène quotidienne atteignait 37 g. G. RICHET et ALAGILLE (161) ont montré dans les anuries post-abortum de la septicémie à B. Perfringens que cette protéolyse intéressait en particulier les protéines du plasma.

Les insuffisances hépatiques sévères s'accompagnant également d'une destruction accrue des protéines tissulaires, peut-être liée en partie à la réduction du régime et aux troubles de l'absorption.

On connaît également depuis longtemps l'hypercatabolisme protidique des diabètes en acidocétose et de l'hyperthyroïdie. CARNOT (35) cite le cas d'une malade atteinte de maladie de Basedow qui maigrit de 20 kg. en un mois.

Les hémopathies malignes et les cancers sont souvent en état de déséquilibre protidique (118, 63). FENNINGER et coll. (63) notent chez un malade atteint de lymphosarcome l'amaigrissement important et la balance azotée négative en rapport avec la croissance de la tumeur, le tissu tumoral utilisant les protéines musculaires.

Certaines maladies neurologiques enfin sont particulièrement catabolisantes, en particulier l'encéphalite psychosique aiguë azotémique (207).

Ce rappel de l'équilibre protidique dans les conditions physio-pathologiques souligne l'importance considérable que jouent la destruction tissulaire et le catabolisme protidique en pathologie. L'hypercatabolisme azoté est un phénomène commun à toutes les affections aiguës sévères. Mais on ne doit le considérer que comme l'exagération d'un processus normal.

Nos connaissances sont encore très limitées dans ce domaine. Aucune méthode actuelle ne permet d'aller plus loin que la simple constatation d'un état de catabolisme azoté accru. En particulier, on ignore encore beaucoup de ce qui déclenche l'hypercatabolisme et du mécanisme par lequel se produit la destruction tissulaire. Ce dernier point a été très peu étudié. On peut, surtout, s'étonner de ce qu'on n'ait pas cherché à connaître l'é-

tat des activités enzymatiques. L'étude des enzymes est d'une part d'un intérêt théorique très grand, par leur rôle dans les métabolismes intermédiaires. Leur dosage est d'autre part, sinon toujours aisé, du moins toujours très spécifique. Ce caractère fait des enzymes, selon le mot de TAGNON (201) de véritables "traceurs biologiques" à l'égal des isotopes radio-actifs.

Notre maître, J. HAMBURGER, nous a confié le soin de rechercher si la destruction accrue des protéines tissulaires ne s'accompagnait pas de modifications de certains enzymes protéolytiques du plasma. Notre contribution personnelle porte donc sur un point totalement inconnu, mais qui nous semble essentiel à déterminer, car il permet d'approcher le problème des effecteurs périphériques du catabolisme protidique.

Le phénomène que nous voulions étudier, la destruction tissulaire étant l'exagération d'un processus physiologique normal, nous avons été amené à choisir un enzyme présent normalement dans le sérum et la plupart des tissus, et appartenant à une catégorie d'enzymes protéolytiques, les exopeptidases, dont le pouvoir de clivage des liens peptidiques peut faire soupçonner les rapports avec le catabolisme protidique. Parmi ceux-ci, nous nous sommes adressés à l'aminotripeptidase parce qu'elle est de dosage précis, aisé et très spécifique.

# DEUXIEME PARTIE.

-:-:-:-:-:-:-

## RECHERCHES PERSONNELLES.

Notre travail a porté sur :

1°/ L'étude de la réaction enzymatique comportant :

- le choix de la méthode de dosage,
- le mode d'expression des résultats,
- la recherche des facteurs influençant la réaction (température, pH, activateurs et inhibiteurs).

2°/ L'activité tripeptidasique du plasma chez le sujet normal.

3°/ L'activité tripeptidasique du plasma en pathologie :

- d'abord au cours de l'insuffisance rénale,
- puis dans les autres domaines.

4°/ L'étude des relations entre l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté :

- en pathologie,
- d'après les indications fournies par l'expérimentation animale.

# CHAPITRE I.

## ETUDE DE LA REACTION ENZYMATIQUE.

Nous allons exposer successivement :

- Les conditions du choix d'une méthode de dosage satisfaisante.
- L'étude que nous avons faite de la cinétique de la réaction d'hydrolyse et le mode d'expression des résultats auquel nous avons abouti.
- Nos recherches concernant les conditions optimum de la réaction en fonction de l'influence de la température, du pH, des activateurs et des inhibiteurs.

### A/ CHOIX D'UNE METHODE DE DOSAGE.

On a recherché une méthode de dosage répondant à certaines obligations.

Elle doit être spécifique, c'est-à-dire mesurer uniquement l'activité tripeptidasique et non un ensemble d'activités protéolytiques diverses. Pour celà, on doit se placer dans des conditions telles que les autres enzymes protéolytiques du sérum n'interviennent pas.

Elle doit donner des résultats comparables entre eux. Comme l'on mesure en définitive le degré d'hydrolyse d'un substrat au bout d'un temps déterminé, il faut que, durant ce temps, la réaction d'hydrolyse se fasse suivant le même mode cinétique dans tous les cas.

Elle doit être de technique relativement simple pour pouvoir être effectuée fréquemment et être ainsi d'utilisation clinique courante.

De nombreux procédés de dosage ont été proposés dans la littérature, titrimétrique (125, 81), colorimétrique (177, 129), dilatométrique (106), manométrique (111), chromatographique (93), de microdiffusion (181). Parmi eux, nous avons finalement choisi la technique titrimétrique de

GRASSMANN et HEYDE (81) en y apportant quelques modifications de détail en vue de parfaire sa précision. Cette méthode a été constamment utilisée par le grand spécialiste des peptidases qu'est E.L. SMITH qui la conseille dans les "Methods in Enzymology" (191).

## 1 - Exposé de la technique.

### Principe.

Le principe de la méthode consiste à hydrolyser par le plasma un tripeptide, la diglycyl-glycine ou glycyl-glycyl-glycine (G.G.G.). Ce dernier est scindé en un dipeptide, la glycyl-glycine (G.G.) et en un acide aminé, le glycocolle. Les radicaux carboxyliques acides - COOH - ainsi libérés, sont dosés titrimétriquement par de la potasse alcoolique, en présence d'un indicateur coloré, les radicaux aminés - $NH_2$ - étant bloqués par l'alcool :

$$\underset{\text{G.G.G.}}{HOOC-CH_2-NH-CO-CH_2-NH-CO-CH_2-NH_2} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{G.G.}}{HOOC-CH_2-NH-CO-CH_2-NH_2} + \underset{\text{Glycocolle.}}{HOOC-CH_2-NH_2}$$

### Matériel.

- Burette graduée à 1/200 avec tube abducteur latéral.
- Potasse alcoolique N/50.
- Solution de G.G.G. dans de l'eau 0,25 M (47,25 g/l.).
- Tampon Véronal-Véronal sodique de pH 7,8.
- Thymolphtaléine en solution alcoolique. à 2/100.
- Alcool à 90°.

### Technique.

On recueille 10 ml. de sang, que l'on rend incoagulable par 2 à 3 gouttes d'héparine.

Dans un tube stérile, type tube de Kahn, introduire :

- 0,5 ml. de solution aqueuse de G.G.G. 0,25 M.
- 1,5 ml. tampon Véronal pH 7,8.

Laisser le tube au bain-marie à 37° quinze minutes.

Ajouter 1 ml. de plasma.

Bien mélanger le contenu du tube.

Prélever trois fois 0,2 ml. dans trois tubes à hémolyse, qui serviront de témoins.

Le reste du mélange est porté au bain-marie à 37°.

On effectue des prélèvements de la même manière que pour les tubes témoins aux temps 2 heures, 3 heures, 4 heures, lorsqu'il s'agit de plasma humain. La durée d'hydrolyse utilisée change parfois avec l'animal, pour des raisons que l'on exposera plus loin.

On détermine sur les tubes témoins puis sur les tubes d'hydrolyse la quantité de potasse alcoolique N/50 nécessaire pour obtenir le virage de la thymolphtaléine. Pour cela, on ajoute à chaque échantillon deux gouttes de cet indicateur coloré. Dans un premier temps, on mesure la quantité de potasse alcoolique versée jusqu'à virage du blanc au bleu clair. On ajoute alors à l'échantillon 1,8 ml. d'alcool à 90°, soit neuf fois le prélèvement qui était de 0,2 ml. La teinte bleue disparaît. On rajoute alors goutte à goutte la potasse alcoolique jusqu'à réapparition de la coloration. On note la quantité de potasse utilisée.

On calcule ainsi la différence entre les deux chiffres de potasse concernant les tubes d'hydrolyse et les tubes témoins. Cette différence $x_2 - x_1$ est proportionnelle aux radicaux COOH libérés, c'est-à-dire à l'hydrolyse du substrat (y) :

$$y = k\,(x_2 - x_1)$$

k est une constante, facilement calculable d'après les données de la méthode, égale à 120,1.

$x_2$ et $x_1$ sont exprimés en ml.

y est exprimé en pourcentage de la quantité initiale de substrat.

On note ainsi le pourcentage de substrat hydrolysé au bout de 2, 3 et 4 heures, et on trace la courbe d'hydrolyse correspondante, le temps étant porté en abscisses et le pourcentage de substrat hydrolysé en ordonnées.

Cette technique réclame quelques précautions.

Les quantités de potasse utilisées étant très faibles, on doit éviter que le titre varie. Il faut donc éliminer le gaz carbonique ($CO_2$) pouvant réagir avec la potasse. Pour cela, on garnit l'extrémité supérieure de la burette d'un manchon de coton de verre et de pastilles de soude. De plus, on fait passer dans les tubes au moment de la titration un courant d'air comprimé préalablement débarrassé de $CO_2$ par passage sur la baryte.

La potasse est titrée avant le dosage et le calcul du pourcentage d'hydrolyse modifié en conséquence.

## 2 - Critique de la méthode.

La spécificité de la méthode semble assurée. Les travaux de SMITH et BERGMANN (192), FRUTON (73), ELLIS et FRUTON (59), ADAMS, DAVIS et SMITH (6) ont montré que l'aminotripeptidase était un enzyme capable d'hydrolyser les substrats tripeptidiques possèdant les trois caractères suivants : un groupement aminé primaire ou secondaire libre, un groupement carboxylique terminal libre et un atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote appartenant à la liaison peptidique attaquée. La G.G.G. utilisée au cours de ce travail répond à ces conditions :

$$NH_2 - CH_2 - CO - NH - CH_2 - CO - NH - CH_2 - COOH$$

Groupement aminé libre. — Hydrogène peptidique non substitué. — Groupement carboxylique terminal libre.

De plus, la G.G.G. est hydrolysée uniquement par l'aminotripeptidase, propriété que ne possède pas la l-leucyl-glycyl-glycine (L.G.G.), tripeptide qui est aussi scindé par un autre enzyme, la leucine amino-peptidase. En outre, l'amino-tripeptidase est un des rares enzymes ne nécessitant pas l'adjonction d'activateur métallique. Ce dernier point est important à considérer, car il permet d'exclure l'intervention sur la glycyl-glycine libé-

rée par hydrolyse d'une dipeptidase, qui n'agit qu'en présence d'un excès de cobalt (188, 191). On a confirmé ce fait en mesurant par la méthode titrimétrique l'activité dipeptidasique du plasma testée sur la glycyl-glycine. Le tableau 1 bis rapportant nos résultats montre que cette activité est nulle en l'absence d'adjonction de cobalt.

| | G.G.G. | G.G. | G.G. + Co |
|---|---|---|---|
| 1 | 10,1 | 0 | 6,2 |
| 2 | 8,9 | 0 | 5,1 |
| 3 | 24,3 | 0 | 13,4 |
| 4 | 15,3 | 0 | 8,6 |
| 5 | 10,4 | 0 | 4,3 |
| 6 | 9,6 | 0 | 5,2 |
| 7 | 22,4 | 0 | 10,1 |

Tableau 1 bis.

TABLEAU REPRESENTANT CHEZ LES MEMES SUJETS NORMAUX OU PATHOLOGIQUES LES VALEURS COMPAREES DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA (G.G.G.) ET DIPEPTIDASIQUE (G.G.), CETTE DERNIERE ETANT MESUREE EN L'ABSENCE ET EN PRESENCE DE COBALT.

Afin de comparer ces activités, on a mesuré dans tous les cas le pourcentage d'hydrolyse du substrat au bout de 4 heures.

Enfin, les conditions où se déroule la réaction d'hydrolyse (temps inférieur à 4 heures, pH à 7,8, concentration de $CO^{++}$ et de $Mn^{++}$ du plasma) sont très différentes de celles où FLEISHER (65) s'est placé pour montrer que la dégradation de la G.G.G. pouvait éventuellement être liée à l'action d'autres enzymes.

## B/ ETUDE DE LA CINETIQUE DE LA REACTION D'HYDROLYSE ET MODE D'EXPRESSION DES RESULTATS.

L'activité étudiée n'étant pas celle d'une solution d'enzyme purifiée, mais celle du plasma, milieu complexe où jouent activateurs et inhibiteurs, il a semblé nécessaire de procéder à une analyse préalable de la réaction avant d'adopter un mode d'expression des résultats.

Pour cela, on a déterminé le pourcentage de substrat hydrolysé à des moments différents de l'incubation et dressé les courbes correspondantes, obtenues tant avec des plasmas normaux que pathologiques (figures 1 et 2). De plus, on a comparé le pouvoir protéolytique du plasma pur avec celui du plasma dilué au 1/2 ou au 1/4 dans le tampon (figure 3).

Dans tous les cas, le tracé est d'abord linéaire, puis il s'infléchit pour tendre à devenir horizontal. Si l'on compare les courbes obtenues chez les sujets à activité tripeptidasique normale et chez ceux dont le pouvoir plasmatique d'hydrolyse de la G.G.G. est augmenté, on s'aperçoit que la durée de l'hydrolyse intervient moins que la quantité restante de substrat. Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, l'hydrolyse est proportionnelle à la durée d'incubation tant que 20 à 25 % du substrat n'ont pas été consommés : la réaction est d'ordre 0. Le comportement de l'activité tripeptidasique du plasma est donc, à cet égard, identique à celui des enzymes purifiés d'origine variée (76, 72) à l'exception de la tripeptidase d'hématies de cheval (197) ou d'hématies humaine (209). Lorsque plus de 25 % du substrat ont été attaqués, l'hydrolyse n'est plus portionnelle au temps, et s'opère de plus en plus lentement, la réaction tendant vers un état d'équilibre : les activités enzymatiques déterminées ont alors une valeur comparative moindre. L'excès du substrat indispensable n'est donc obtenu que lorsque le mélange contient au moins 75 % de la quantité initiale de G.G.G., dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés.

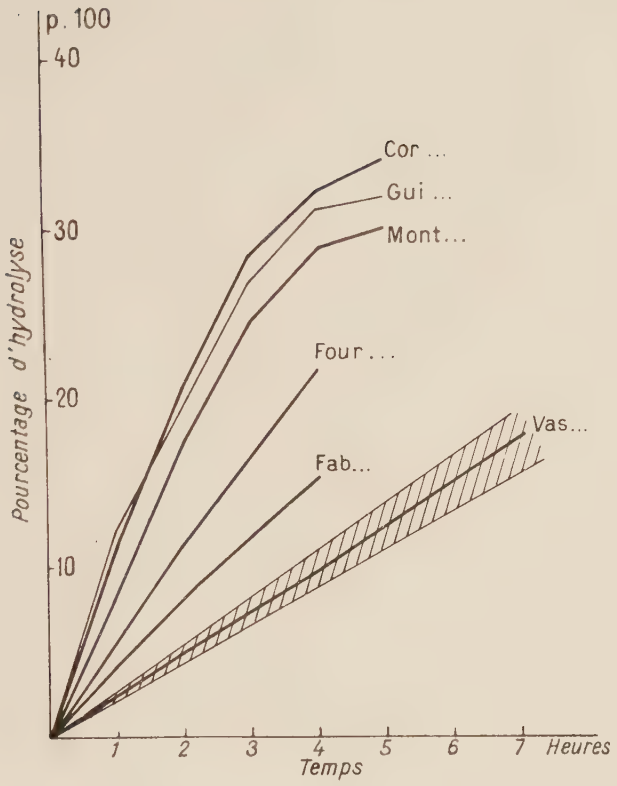


Figure 1

Série de courbes représentant les variations du pourcentage d'hydrolyse du substrat (G.G.G.) en fonction du temps (durées courtes de 0 h. à 4,5 ou 7 h. suivant les cas) chez des sujets normaux et pathologiques. La zone où doivent se situer les courbes des sujets normaux est hachurée.

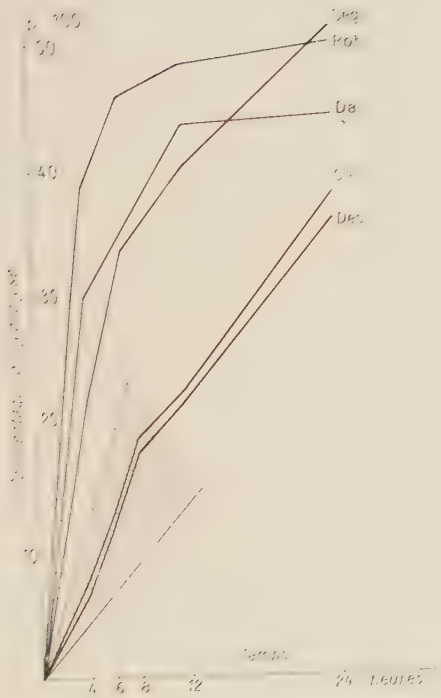


Figure 2

Série de courbes représentant les variations du pourcentage d'hydrolyse du substrat (G.G.G.) en fonction du temps (durées longues de 0 h. à 24 h.) chez des sujets normaux (Cle... et Des...) et pathologiques (seg..., Roh... et Da...).
La zone où doivent se situer les courbes des sujets normaux est hachurée.

Figure 3

Exemple de courbes représentant les variations du pourcentage de substrat (G.G.G.) hydrolyse en fonction du temps par un plasma pathologique pur, dilué à moitié et au quart dans le tampon.

| SUJETS \ T° | 34° | 37° | 40° | 43° | 45° |
|---|---|---|---|---|---|
| LA... | 4,1 | 4 | 4 | 3,9 | 3,1 |
| LE... | 3,4 | 3,6 | 3,5 | 3,1 | 2,9 |
| SA... | 2,3 | 4,2 | 4,4 | 4,1 | 3,5 |
| LU... | 2,6 | 4,1 | 3,9 | 3,5 | 3,1 |
| RI... | 1,8 | 3,2 | 2,9 | 3,2 | 3,3 |
| HU... | 2,7 | 3,6 | 3,8 | 3,5 | 3,2 |
| LE... | 4 | 4,4 | 4,3 | 4,6 | 2,9 |
| Moyenne | 3 | 3,9 | 3,6 | 3,7 | 3,3 |

Tableau 1.

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE CHEZ DES SUJETS NORMAUX ENTRE 34° ET 45°.

Les modifications sont de peu d'étendue dans cette zone de température voisine de 37°.

| SUJETS \ T° | 34° | 37° | 41° | 45° |
|---|---|---|---|---|
| GE... | 4,8 | 7,9 | 7 | 8,5 |
| AL... | 13,2 | 16,1 | 17,5 | 17,5 |
| MA... | 9,4 | 10,1 | 10,2 | 10,3 |
| PE... | 4,1 | 10,1 | 9,8 | 9,7 |

Tableau 2

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ DES SUJETS PATHOLOGIQUES ENTRE 34° et 45°

| SUJETS \ T° | 20° | 25° | 37° | 50° | 56° |
|---|---|---|---|---|---|
| HU... | 2,8 | 3,1 | 4,6 | 1,1 | 0 |
| RI... | 4 | 4,9 | 6 | 2,7 | 0 |
| LE... | 2,8 | 3,7 | 5,1 | 2,6 | 0 |
| CL... | 4,2 | 4 | 7,6 | 0,8 | 0 |
| DE... | 5,1 | 5,4 | 5,8 | 4 | 0 |
| MI... | 2,4 | 3,1 | 3,9 | 1,9 | 0 |
| AL... | 1,5 | 2 | 3,8 | 1,7 | 0 |
| Moyenne | 2,7 | 3,8 | 5,3 | 2,1 | 0 |

Tableau 3.

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE CHEZ DES SUJETS NORMAUX POUR DES TEMPERATURES ELOIGNEES DE 37°.
Les modifications sont marquées pour ces températures extrêmes.

L'étude cinétique précédente a conduit à choisir comme mode d'expression le pourcentage d'hydrolyse en deux heures. Dans un délai aussi court, il ne semble pas que d'autres facteurs, activateurs ou inhibiteurs, contenus dans le plasma, interviennent pour perturber la réaction. D'autre part, on n'observe pas en pratique au bout de ce laps de temps, de pourcentages d'hydrolyse qui dépassent 25 %. On peut donc admettre que l'on est toujours sur la portion linéaire de la courbe. Le pourcentage d'hydrolyse en deux heures permet donc de définir la demi-droite, partant de l'origine des axes, dont la pente mesure l'activité enzymatique du plasma. De la sorte, on peut admettre que le mode d'expression adopté permet de comparer entre elles les activités tripeptidasiques du plasma provenant de malades différents ou prélevés tout au long de l'évolution de la maladie.

Les conditions techniques où se déroule le dosage ne permettent pas de se limiter à une seule détermination. En effet, lorsque le pourcentage de substrat hydrolysé en deux heures est inférieur à 6 ou 7 %, l'erreur relative qui pourrait survenir est trop considérable. Aussi est-il préférable de recourir à l'artifice qui consiste à effectuer systématiquement trois dosages au bout de 2, 3 et 4 heures et à tracer la courbe reliant les trois points obtenus et l'origine des axes.

En cas d'activité faible, on ne tient compte que des points correspondants à trois et quatre heures d'hydrolyse, temps au bout duquel la quantité de substrat scindé est suffisamment élevé pour que l'erreur relative de la détermination soit négligeable. Sur la droite ainsi déterminée, on rapporte sans difficulté l'activité correspondant au point deux heures.

Si l'activité est forte, on ne tient pas compte du point quatre heures lorsque plus de 25 % du substrat ont été hydrolysés, puisqu'au-dessus de ce chiffre la réaction n'est plus d'ordre 0. On ne conserve que les deux premiers points et on donne comme résultat celui correspondant à deux heures d'hydrolyse.

Dans tous les cas, le résultat est donné en unités, que l'on peut ainsi définir : une unité correspond à 1 % d'hydrolyse d'une quantité fixe de G.G.G. (23,625 mg., soit 0,5 ml. d'une solution 0,25 M) en deux heures, à 37° C par 1 ml de plasma en présence de 1,5 ml de tampon Véronal-Véronal sodique à pH 7, 8.

## C/ INFLUENCE DES MODIFICATEURS HABITUELS DES ACTIVITES ENZYMATIQUES.

Une activité enzymatique dépend de nombreux facteurs, dont les principaux sont la température, le pH, les activateurs et les inhibiteurs.

Nous avons étudié l'influence de ces données sur l'activité tripeptidasique du plasma et comparé nos constatations avec celles de la littérature concernant, outre l'activité plasmatique, les enzymes purifiés d'origine variée.

### 1 - Influence de la température.

On sait que la température agit sur les activités enzymatiques de deux manières opposées, d'une part en accélérant la vitesse de réaction suivant la loi de VAN'T HOFF, d'autre part en inactivant l'enzyme à partir d'un certain degré. Il existe une température optimum d'ailleurs variable avec la durée de la réaction, ou plutôt une zone de température optimum, que nous avons essayé de déterminer.

On a d'une part étudié les variations de l'activité tripeptidasique du plasma à des températures voisines de 37°, c'est-à-dire de 34° à 45° chez des sujets normaux (tableau 1) et chez des sujets pathologiques (tableau 2). On voit que dans les deux cas le maximum observé est à 37° et l'écart minime ; la température optimum semble donc être proche de 37°. Si on effectue au contraire des déterminations à des températures éloignées de 37°, soit plus basses 20 et 25°, soit plus élevées 50 et 56°, on constate la forte diminution de l'activité tripeptidasique et l'inactivation totale de l'enzyme à des températures élevées (tableau 3). La lecture de la figure 4 montre que les courbes d'hydrolyse en fonction du temps voient leurs pentes s'abaisser très notablement aux températures extrêmes.

Ces constatations sont en accord avec celles de la littérature, la température optimum étant suivant les auteurs 38° (67), 39° (199, 72), 40° (191). STERN (199) observe un accroissement du taux d'hydrolyse de 0° à 48° suivi d'inactivation lorsqu'on dépasse ce chiffre, l'enzyme étant totalement inactivé à 60°.

### 2 - Influence du pH.

La concentration en ions $H^+$ du milieu influence également l'activité enzymatique.

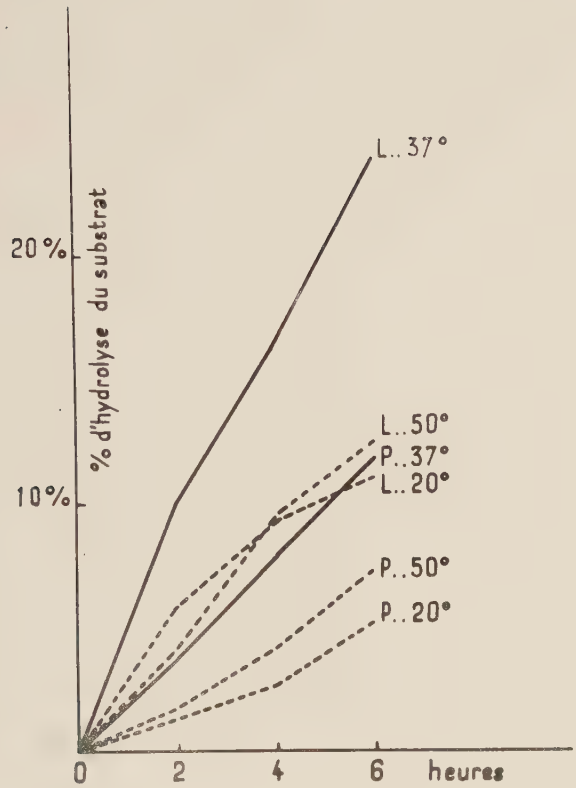


Figure 4

Série de courbes représentant les variations de pourcentage d'hydrolyse du substrat en fonction du temps, à différentes températures, chez deux sujets, un normal P... et un pathologique L...
On voit que l'hydrolyse est réduite dans les deux cas aux températures extrêmes aussi bien élevées que basses.

| pH / SUJETS | 5,28 | 7,06 | 7,39 | 7,71 | 7,76 | 7,96 | 8,26 | 8,29 | 8,57 | 8,85 | 9,58 | 9,79 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,3 | 12,1 | 12,3 | 14,2 | 13,8 | 13,2 | 9,6 | 9,3 | 8,6 | 7 | 4 | 3,2 |
| 2 | 2,5 | 5,2 | 5,7 | 5,8 | 6,1 | 6,3 | 4,9 | 5 | 3,1 | 2,4 | 0 | 0 |
| 3 | 3,1 | 4,5 | 5,2 | 6,3 | 5,7 | 5,8 | 4,2 | 3,9 | 2,8 | 2,5 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 3,2 | 4,3 | 4,5 | 4,2 | 4,3 | 2,6 | 2,1 | 3,1 | 2 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 2,9 | 3,2 | 3,8 | 3,6 | 3,4 | 2,8 | 2,5 | 2,1 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 3,2 | 4,9 | 5,1 | 5,3 | 5,1 | 3,8 | 3,1 | 2,6 | 2 | 0 | 0 |
| 7 | 2,1 | 4,3 | 5,6 | 8,8 | 7,8 | 7,6 | 6,4 | 6,2 | 4,1 | 3,1 | 0 | 0 |
| 8 | 4,1 | 9,6 | 13,2 | 15,4 | 13,8 | 13,9 | 10,5 | 9,3 | 8,1 | 5,3 | 3,8 | 2,5 |
| 9 | 5,2 | 8,2 | 11,6 | 12,7 | 12,6 | 12,5 | 9,4 | 9,4 | 8,2 | 4,1 | 2,9 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 2,9 | 3,2 | 3,1 | 2,9 | 2 | 2,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 2,9 | 3,6 | 4,9 | 5,6 | 5,6 | 5,4 | 4,8 | 4,7 | 3,9 | 2,5 | 0 | 0 |
| 12 | 3 | 3,7 | 4 | 4,5 | 4,5 | 4,3 | 4 | 4 | 3,1 | 2,1 | 0 | 0 |
| 13 | 3,6 | 4,8 | 5,5 | 6,1 | 6 | 5,8 | 5 | 5,1 | 3,2 | 2 | 0 | 0 |
| 14 | 3,5 | 5 | 6,1 | 7,7 | 7,8 | 7,5 | 6,9 | 6,8 | 4,1 | 2,4 | 0 | 0 |
| 15 | 0 | 0 | 2 | 3,2 | 3,2 | 3 | 2,8 | 2,9 | 2,3 | 0 | 0 | 0 |
| MOYENNE | 2,3 | 4,7 | 6,1 | 7,1 | 6,9 | 6,5 | 5,3 | 5,1 | 4 | 2,5 | 0,71 | 0,38 |

Tableau 4

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA DE SUJETS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES POUR DES pH ALLANT DE 5,28 à 9,79.

Il existe une zone de pH 7,39 à pH 7,96 sans grandes modifications. L'activité tripeptidasique au contraire décroît considérablement pour les pH extrêmes.

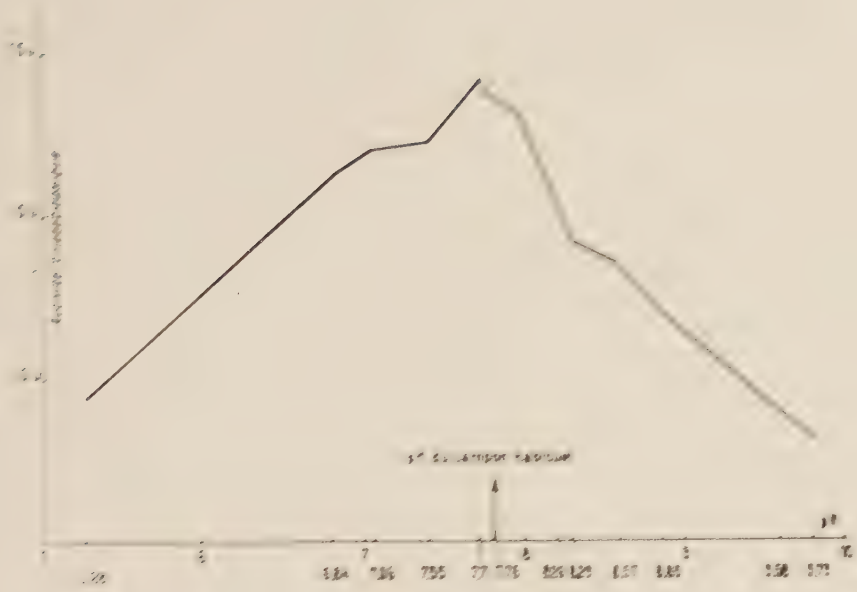

Figure 5

Courbe représentant les variations de l'activité tripeptidasique avec le pH du tampon. On voit que cette activité est maximum aux environs de pH 7.8 qui correspond au tampon utilisé.

On a utilisé le tampon Véronal-Véronal sodique et réalisé une gamme étendue de tampons en faisant varier dans le mélange les quantités respectives de Véronal acide et de Véronal sodique, allant de pH 5,28 à pH 9,79. Les variations de l'activité tripeptidasique en fonction du pH ont été étudiées chez 15 sujets normaux ou pathologiques. La courbe (figure 5) faite chez l'un d'entre eux montre bien qu'il existe une zone optimum de pH 7,10 à pH 8. L'activité enzymatique décroît lentement vers la zone acide, de manière plus abrupte vers la zone alcaline. Sur le tableau 4 on peut voir que le pH correspondant au maximum de l'activité observée chez les 15 sujets étudiés est 7,71. En fait, il existe une zone de pH allant d'environ 7,5 à 8 où l'activité enzymatique change peu.

De même que SMITH (191), on a utilisé dans la technique de dosage le tampon Véronal-Véronal sodique de pH 7,8. Ce chiffre optimum, correspondant aux conditions les plus favorables, a été observé en étudiant la tripeptidase extraite des hématies de cheval. Il est identique à celui donné par FRUTON (76) étudiant l'enzyme du thymus de veau. STERN (199) observe un pH optimum de 7,1 en utilisant un hémolysat humain mais cet auteur opérant en présence de cobalt étudie un phénomène complexe où la dipeptidase entre en jeu. FLEISHER (65) décrit deux maxima d'activités à pH 6,8 et 7,6 avec la tripeptidase sérique, ce qui l'amène à conclure à la dualité de l'enzyme.

3 - Activateurs et inhibiteurs.

On a étudié l'influence sur l'activité de l'enzyme de certains ions métalliques, de solvants des graisses, de chelateurs, du mélange des plasmas, et de l'urée.

Les ions métalliques choisis ont été ceux, dont on connaît l'intervention habituelle dans les réactions enzymatiques, cobalt, manganèse, magnésium auquel on a ajouté le potassium, étant donné l'importance des variations de cet ion au cours de l'insuffisance rénale. On a mesuré pour chacun de ces métaux l'hydrolyse du substrat par un plasma sain ou pathologique dans deux conditions, d'abord avec la technique habituelle, ensuite en remplaçant 0,5 $cm^3$ du tampon par 0,5 $cm^3$ d'une solution plus ou moins concentrée de l'ion choisi. Les tableaux 5, 6, 7 et 8 où sont consignés les résultats sug-

gèrent seulement l'absence notable d'influence des métaux étudiés, l'étude statistique n'ayant pas été faite vu le nombre peu élevé de nos résultats.

Ces constatations sont en accord avec celles de SMITH (191) et de FRUTON (72) qui n'ont trouvé aucun activateur métallique de l'enzyme purifié. Par contre, MASCHMANN (135) a observé une légère activation par le cobalt de l'activité plasmatique qu'il attribue à l'action de cet ion sur la dipeptidase scindant à son tour la diglycine libérée. Ce résultat est confirmé par STERN (199) qui a observé de plus un effet inhibiteur léger du magnésium et du manganèse.

On a réalisé l'expérience inverse et étudié l'influence des chelateurs. Le sel calcique de l'acide éthylène diamino-tétrascétique a été utilisé en solution à 0,2 % dans le tampon Véronal. On a mesuré l'activité tripeptidasique du plasma chez 6 malades, d'une part dans les conditions normales, d'autre part en remplaçant le tampon par celui contenant le chelateur en solution. Le tableau 9 qui résume les résultats montre qu'on a obtenu chaque fois une nette diminution de 20 à 60 % de l'activité enzymatique. FLEISHER (65) observe des résultats semblables, l'inactivation étant proportionnelle au temps de contact du plasma avec les chelateurs. Cette inactivation est réversible, l'activité perdue pouvant être regagnée par adjonction d'ion $CO^{++}$ ou $Mn^{++}$. Ce phénomène n'a pas été retrouvé par SMITH (191) avec l'enzyme purifié.

| | T | K Cl K à 0,5/100 | K Cl K à 1/100 | K Cl K à 1,5/100 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 3,5 | 3 | 3 | 3,5 |
| 2 | 6,9 | 6,2 | 6,2 | 5,8 |
| 3 | 5,4 | 5,8 | 5,6 | 5,4 |
| 4 | 8,2 | 7,9 | 7,6 | 7,7 |

Tableau 5

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA EN PRESENCE DE CHLORURE DE POTASSIUM : on n'observe pas de modifications notables.

| | T | Mg 3 mEq/1. | Mg 6 mEq/1. | Mg 9 mEq/1. |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 3,5 | 4,3 | 4,2 | 4,1 |
| 2 | 5,2 | 4,9 | 4,8 | 4,7 |
| 3 | 5,7 | 5,2 | 5,5 | 5,2 |
| 4 | 6,6 | 7 | 7 | 6,8 |

Tableau 6

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA EN PRESENCE DE CHLORURE DE MAGNESIUM ; on n'observe pas de modifications notables.

| | T | Mn 5 mEq/1. | Mn 10 mEq/1. | Mn 20 mEq/1. |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 10,5 | 10,6 | 10,4 | 10,9 |

Tableau 7

ABSENCE DE MODIFICATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA EN PRESENCE DE $SO_4Mn$ CHEZ UN SUJET A ACTIVITE AUGMENTEE.

| | T | Co 2 mEq/1. |
|---|---|---|
| 1 | 5,3 | 5,6 |
| 2 | 17 | 21 |
| 3 | 14,1 | 16,5 |

Tableau 8

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA EN PRESENCE D'ION $Co^{++}$ (Cl2CO).

T = témoin

| | I | II | III | IV | % de chute |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,9 | 3 | 0 | 0 | 49 % |
| 2 | 6,6 | 2,6 | 0 | 0 | 60 % |
| 3 | 12 | 6,8 | 0 | 0 | 43 % |
| 4 | 8,8 | 5,1 | 0 | 0 | 42 % |
| 5 | 16,1 | 12 | 0 | 0 | 24 % |
| 6 | 15,3 | 12,4 | 0 | 0 | 19 % |

Tableau 9

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA EN PRESENCE DE CHELATEUR (E.D.T.A.)

I = Plasma + GGG = tampon Véronal.
II = Plasma + GGG + tampon Véronal contenant 0,2/100 E.D.T.A.
III = GGG + tampon Véronal contenant 0,2/100 E.D.T.A.
IV = Plasma + tampon Véronal contenant 0,2/100 E.D.T.A.

On observe une chute nette de l'activité enzymatique en présence d'E.D.T.A., sans rapport avec un effet secondaire du chelateur sur le substrat ou le plasma.

Cette inhibition est difficile à interpréter et à comprendre comparée au rôle assez mince que semble jouer les activateurs métalliques. Mais nous n'avons pas réalisé une étude suffisamment complète de l'activation de l'enzyme pour pouvoir trancher avec certitude.

L'hydrolyse en présence de toluène ou de chloroforme n'a pas modifié les résultats par rapport aux tubes témoins. Ce procédé avait été employé car on sait que les solvants des graisses peuvent parfois lever une inhibition et augmenter l'activité de l'enzyme (53).

On a également étudié l'activité des mélanges de plasma. Le tableau 10 montre que si on mélange à parties égales le plasma d'un sujet sain et celui d'un malade, l'activité obtenue est à peu de choses près lamoyenne arithmétique des activités des plasmas purs. Ceci permet d'éliminer la présence d'activateurs chez le malade et d'inhibiteurs chez le sujet sain.

On a enfin réalisé des solutions d'urée dans le tampon. L'hydrolyse en présence d'urée n'est pas modifiée par rapport à celle des tubes témoins, comme c'est le cas pour d'autres enzymes (38).

SMITH a signalé (6) que l'enzyme purifié était inactivé après contact avec certains types de membranes de cellophane. Ces constatations n'ont pas été retrouvées par TSUBOI (209) utilisant l'enzyme extrait des héma ties humaines. Ceci est en accord avec nos propres observations, après les séances d'épuration extra-rénale, que nous détaillerons dans un chapitre suivant.

D'autres inhibiteurs de la tripeptidase ont été signalés par différents auteurs : la cystéine (6), la procaïne et ses dérivés, certains antihistaminiques de synthèse et certains anticholinestérasiques (232).

| N° D'ORDRE | PLASMA SUJET NORMAL | PLASMA MALADE | MOYENNE ARITHMETIQUE | MELANGE |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,5 | 13,1 | 8,8 | 8,7 |
| 2 | 4,3 | 11,3 | 7,9 | 8,9 |
| 3 | 4,9 | 14,9 | 9,9 | 8,9 |
| 4 | 4,1 | 14,3 | 9,2 | 9,5 |
| 5 | 3,6 | 4,5 | 4 | 4 |
| 6 | 3,6 | 8,3 | 6 | 5,4 |
| 7 | 4,6 | 15,2 | 9,9 | 10,1 |

Tableau 10

ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DE PLASMAS MELANGES DE SUJETS SAINS ET PATHOLOGIQUES A ACTIVITE ELEVEE.

Les chiffres trouvés ne s'éloignant pas de la moyenne arithmétique calculée.

Au début de ce chapitre, nous avions énuméré les conditions auxquelles devait satisfaire un procédé de dosage adéquat. Les résultats que nous avons obtenus montrent que la titrimétrie en milieu alcoolique, selon la méthode de GRASSMANN et HEYDE, se prête particulièrement bien à l'étude de l'activité tripeptidasique du plasma humain. C'est une technique simple et pouvant être réalisée dans tous les laboratoires. Sa spécificité est démontrée ; seule l'activité amino-tripeptidasique est explorée et les autres activités protéolytiques connues ne semblent pas intervenir. Le dosage s'effectue dans des conditions de température, de pH très voisines de celles qui règnent dans l'organisme sans qu'interviennent des activateurs artificiels ou que l'on agisse sur des inhibiteurs naturels. Les activités ainsi mesurées sont comparables entre elles ; nous avons pu nous assurer en effet que la cinétique de l'hydrolyse s'inscrit sur une droite dans les conditions de temps et d'excès de substrat où l'expérience nous a suggéré de nous placer.

# CHAPITRE II.

## L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ LE SUJET NORMAL.

Il était indispensable avant d'entreprendre l'étude des variations pathologiques de l'activité tripeptidasique du plasma d'établir la valeur normale de cette activité et les limites de sa dispersion. Ce travail était d'autant plus nécessaire que jusqu'à présent il n'avait jamais été effectué dans des conditions statistiques satisfaisantes.

Nous avons effectué la détermination de l'activité tripeptidasique du plasma chez 115 sujets. Ils ont été pris parmi le personnel et les étudiants fréquentant un grand hôpital parisien. Nous avons éliminé tous les malades ou convalescents proches d'une maladie, même bénigne, telle une simple rhinopharyngite. Les témoins ont été choisis indifféremment dans l'un et l'autre sexe. Leur âge varie entre 18 et 50 ans.

Nous avons également étudié les causes d'erreurs possibles pouvant intervenir dans les conditions de prélèvement.

### A/ Résultats et étude statistique.

La moyenne arithmétique des résultats est 4,45 u. 98 des plasmas étudiés ont une activité comprise entre 3 et 5,5 u.

Le calcul de l'écart type le trouve égal à 1,1 u. On peut en conclure que 95 % de la distribution physiologique se trouvent donc compris entre les chiffres de 4,45 ± 2,2 u., c'est-à-dire entre 2,25 et 6,65 u.

On a tracé (figure 6) la courbe de distribution de ces résultats, en les séparant en plusieurs classes, suivant les méthodes statistiques habituelles. Cette courbe revêt l'allure de celle traduisant une distribution "normale" ou distribution de GAUSS. Elle se superpose à peu près à la courbe

de GAUSS théorique, obtenue en appliquant l'équation générale de ce type de courbe* dans l aquelle on remplace l'écart type et la moyenne par leurs valeurs.

B/ Comparaison avec les résultats de la littérature.

Cette comparaison est difficile pour plusieurs raisons :

Aucun des auteurs, STERN (199) et FLEISHER (65), ayant étudié l'activité tripeptidasique du plasma des sujets normaux ne s'est adressé à une série suffisante pouvant avoir une signification statistique.

De plus, aucun des deux ne se place exactement dans les mêmes conditions expérimentales (quantité de substrat, température, pH, durée de l'hydrolyse).

.....

---

* $$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-(x-m)^2}{2\sigma^2}}$$

où $\sigma$ représente l'écart type 1,1

m " la moyenne 4,45

e " la base des logarithmes népériens 2,718

$\pi$ " le nombre irrationnel bien connu 3,1416

Des notions complémentaires explicatives sont données en appendice.

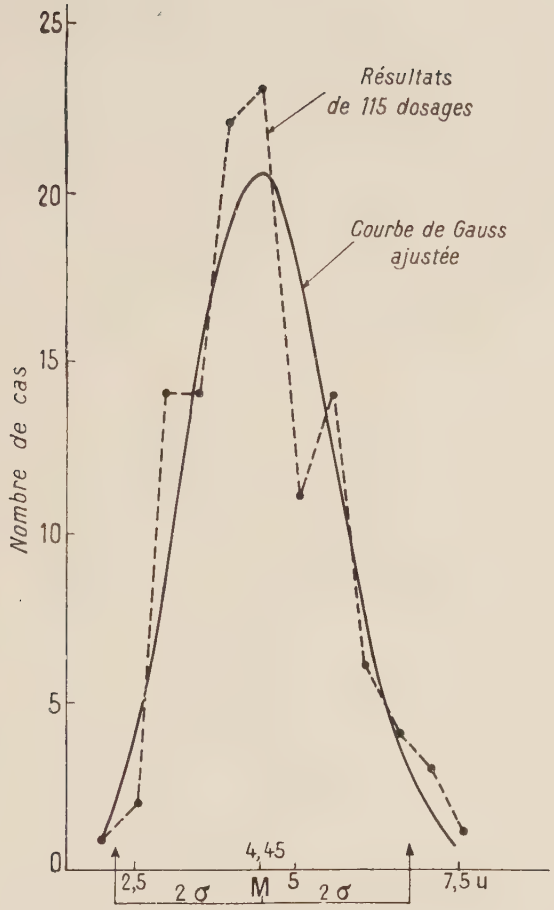


Figure 6

Courbe de Gauss ajustée concernant les résultats de 115 dosages chez des sujets normaux. La valeur moyenne est égale à 4,45 unités, l'écart type à 1,1 unité.

Cependant, on peut essayer de se faire une idée comparative de leurs résultats avec les nôtres d'après les coëfficients de variation, c'est-à-dire le rapport exprimé sous forme de pourcentage de l'écart type à la moyenne, qui sert d'indice de dispersion relative. Le tableau 11, où sont consignés ces résultats, montre que nous avons étudié le même phénomène que FLEISHER (65), puisqu'avec des méthodes différentes, nous trouvons une dispersion physiologique à peu près identique. Les résultats de STERN (199) semblent très différents, mais portent uniquement sur 12 malades, ce qui leur ôte beaucoup de leur signification.

## C/ Etude des conditions de prélèvement.

Nous avons voulu fixer avec précision les conditions de recueil du prélèvement et étudier l'influence de l'hémolyse et du temps de contact du plasma avec les hématies non hémolysées.

L'hémolyse a été réalisée par agitations multiples. Elle entraîne constamment une élévation importante de l'activité tripeptidasique du plasma, liée à la concentration marquée de l'enzyme à l'intérieur des hématies (6, 199, 209). Le tableau 13 résume nos constatations. La simple augmentation de durée de contact du plasma avec les hématies modifie de manière moins nette l'activité tripeptidasique du plasma (tableau 12). Le prélèvement doit donc éviter toute hémolyse ; la séparation du plasma doit être faite si possible dans la demi-heure suivante.

| | Moyenne | Ecart type | Coeff. de variation |
|---|---|---|---|
| Série personnelle | 4,45 | 1,1 | 24,7 |
| FLEISHER | 1,90 | 0,45 | 23,6 |
| STERN | 6,8 | 0,8 | 11,8 |

Tableau 11

MOYENNE ET ECART TYPE DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA DANS LES STATISTIQUES DE LA LITTERATURE.
On a indiqué les coëfficients de variation afin de les comparer.

| | 0 | 30 min. | 60 min | 240 m |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,4 | 4,2 | 5,1 | 5,5 |
| 2 | 10,3 | 10,5 | 10 | 8,4 |
| 3 | 6,7 | 5,9 | 7 | 7 |
| 4 | 6,4 | 6,6 | 6,3 | 6,9 |
| 5 | 5,7 | 4,9 | 5 | 5,3 |

Tableau 12.

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA AVEC LE TEMPS DE CONTACT DU PLASMA ET DES HEMATIES.
Les modifications observées sont de faible amplitude.

| | NORMAL | HEMOLYSE |
|---|---|---|
| 1 | 7,9 | 17,6 |
| 2 | 8,2 | 10,4 |
| 3 | 3,2 | 6,1 |
| 4 | 7,7 | 14,8 |
| 5 | 4,4 | 10,2 |
| 6 | 3,5 | 13,6 |

Tableau 13.

ACCROISSEMENT IMPORTANT DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA APRES HEMOLYSE.

En conclusion, l'activité tripeptidasique du plasma est une constante physiologique. Elle varie dans des limites de dispersion assez étroites. On peut donc penser que les modifications importantes de la valeur de cette activité ne se voient que dans les conditions pathologiques. Nous allons, dans les étapes suivantes de ce travail, rechercher quelles sont ces conditions et essayer enfin de découvrir la signification des variations de l'activité tripeptidasique du plasma.

# CHAPITRE III.

## L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA EN PATHOLOGIE.

Les processus pouvant influencer une activité enzymatique sont multiples et complexes. On ne peut donc tirer aucune conclusion de résultats épars tels que ceux que l'on trouve dans la littérature. Nous les citerons chaque fois pour être complet, mais on peut affirmer que, étant donné le nombre infime de malades étudiés chaque fois, leur valeur comparative est à peu près nulle. Nous apportons au contraire une étude d'ensemble importante concernant 284 malades et 845 déterminations. La masse de documents fournie peut permettre de préciser les faits en classant les résultats suivant les maladies observées, puis d'essayer de les interpréter.

L'insuffisance rénale, surtout dans ses formes anuriques, reste le domaine le plus important de nos recherches. Dans un travail récemment publié (162), nous avons en collaboration avec G. RICHET et H. VILLIERS apporté les premiers de nos résultats.

### A/ INSUFFISANCE RENALE.

120 sujets ont été étudiés et 619 déterminations effectuées. Les plasmas de ces malades sont doués d'une activité tripeptidasique d'une extrême variabilité. Certains d'entre eux n'hydrolysent pas plus la G.G.G. que ceux des témoins, alors que dans de nombreux cas l'activité tripeptidasique atteint une rare intensité, pouvant dépasser 20 et même 25 unités, c'est-à-dire être 4 à 5 fois supérieure à celle du plasma des sujets sains. Si l'on rassemble les résultats en fonction de l'étiologie et de l'évolution, les chiffres observés cessent d'être hétérogènes (figure 7).

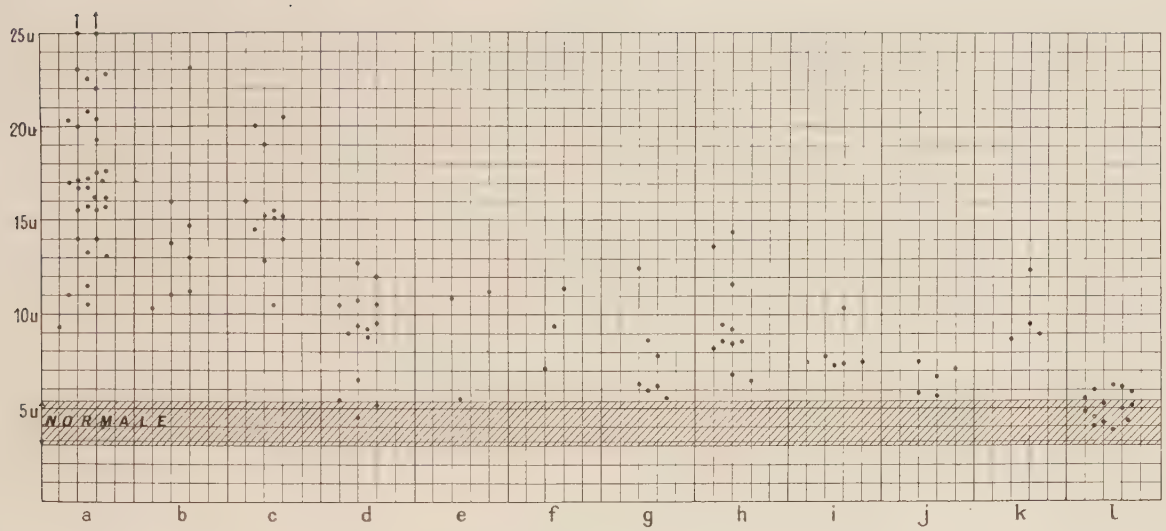


Figure 7

Tableau représentant, en fonction de l'étiologie, les résultats des dosages initiaux chez les 120 malades étudiés. La zone des résultats normaux est hachurée.

a) Anuries post abortum ; b) Anuries transfusionnelles ; c) Anuries post traumatiques non hémolytiques ; d) Anuries toxiques ; e) Anuries urologiques ; f) Glomérulo-néphrites aigues anuriques ; g) Glomérulo-néphrites aigues sans insuffisance rénale ; h) Glomérulo-néphrites subaigues ou chroniques avec insuffisance rénale ; i) Néphrites interstitielles avec insuffisance rénale chronique ; j) Maladies urologiques avec insuffisance rénale chronique (tuberculose rénale ancienne, aplasie, reins polykystiques) ; k) Néphro-angiosclé-roses avec insuffisance rénale ; l) Néphroses lipoidiques et amyloses sans insuffisance rénale.

1 - Néphrites tubulaires aiguës.

a) Anuries hémolytiques du post-abortum (figure 7 a) (33 malades - 255 déterminations).

La moyenne de l'activité tripeptidasique au stade initial de l'affection est considérablement élevée, puisqu'elle atteint 17,4 u. Chez 10 de ces malades, le chiffre obtenu dépasse 20 u. Si l'on trace la courbe des résultats notés au cours de l'évolution, on s'aperçoit que dans l'ensemble, le pouvoir hydrolysant du plasma sur la G.G.G. s'atténue progressivement pour revenir à la normale au moment de la convalescence, mais qu'elle est souvent déformée par de brusques accidents. Les quatre observations suivantes, qui correspondent respectivement aux figures 8, 9, 10 et 11, sont à cet égard intéressantes à étudier :

Observation n° 1.

- CHI... Renée - 42 ans. Anurie hémolytique post-abortum (figure 8).

Cette malade porteuse d'une grossesse de trois mois a fait une tentative d'avortement par sonde le 13 Juillet 1955.

Le 21 Juillet, elle est hospitalisée dans un service de chirurgie pour douleurs lombaires et montée thermique à 40°. Il n'y a ni ictère, ni oligurie. Une première révision utérine est faite. Le 22 Juillet, un ictère cyanique apparaît, les urines sont noîratres, le sérum également, témoignant de l'hémolyse. Un traitement antibiotique par la Pénicilline est entrepris et la malade transférée dans le service du Professeur Hamburger. Le 22 Juillet, la température est à 39°, l'hémolyse persistante. On ne retire par sondage que 20 $cm^3$ d'urines hémoglobinuriques. Une hémoculture est faite qui montrera un bacille Clostridium Welchii perfringens. La formule sanguine trouve une anémie à 2.360.000 hématies et une leucocytose à 25.000. On fait le jour de l'entrée une deuxième révision utérine et on pratique également une exsanguino-transfusion. Le premier jour, le retentissement biologique de l'insuffisance rénale est encore modéré. L'urée sanguine est à 0,60 g/l., la réserve alcaline à 41 vol., le delta corrigé à 0°54 et le potassium à 4,1 mEq/l. L'activité tripeptidasique est égale à 20 u.

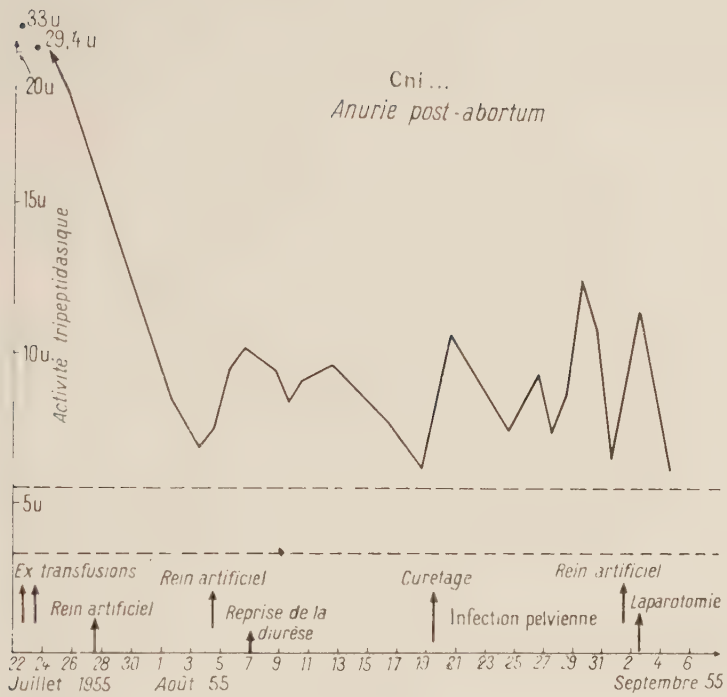


Figure 8

Courbe représentant les variations de l'activité tripeptidasique du plasma au cours de l'évolution d'une anurie hémolytique du post abortum.

Les jours suivants, l'ictère s'atténue et les signes d'hémolyse disparaissent, sous l'effet d'une deuxième exsanguino-transfusion. La septicémie est rapidement guérie par la Pénicilline et la température revient à la normale. Mais l'insuffisance rénale s'affirme. L'urée sanguine atteint 4,40 g/l. le sixième jour ; la réserve alcaline est de 36 vol. L'activité tripeptidasique reste élevée les quatre premiers jours, montant jusqu'à 33 u. alors que l'hémolyse a cessé et que le plasma est redevenu clair ; puis elle décroit à partir du quatrième jour.

La deuxième période de l'évolution de la maladie est marquée par le traitement des conséquences humorales de l'insuffisance rénale par le rein artificiel. Trois séances seront effectuées en tout, chaque fois que l'urée sanguine atteint un taux critique avoisinant 4 g. La diurèse reprend le 7 Août mais insuffisante et de mauvaise qualité avec concentration uréique urinaire basse. L'évolution est encore compliquée par une infection pelvienne persistante avec thrombophlébite qui détermine une embolie pulmonaire le 29 Août. Une troisième révision utérine est pratiquée et le curetage ne venant pas à bout de l'infection locale, une laparotomie est faite le 3 Septembre ; mais le chirurgien draine sans enlever l'utérus. Durant toute cette période, l'insuffisance rénale régresse, insuffisamment, mais progressivement quand même. Le taux élevé de l'urée sanguine traduit en bonne partie l'hypercatabolisme protidique associé.

Enfin l'infection disparaît, l'insuffisance rénale s'efface et la malade peut sortir après deux mois et demi d'hospitalisation avec une fonction rénale apparemment normale.

Au cours de cette évolution, l'activité tripeptidasique reste au-dessus de la normale jusqu'au 8 Septembre. Elle s'élève particulièrement après les séances de rein artificiel et à la suite de chaque épisode infectieux et des actes chirurgicaux. La reprise de la diurèse ne semble pas l'influencer.

## Observation n° 2.

- GUI... Hélène - 34 ans. Anurie hémolytique post-abortum (figure 9).

La malade, enceinte de trois mois, fait une tentative d'avortement par sonde le 6 Juillet 1955. Le 10, la température est à 40°, et des signes nets d'hémolyse apparaissent avec ictère, urines hémoglobinuriques.

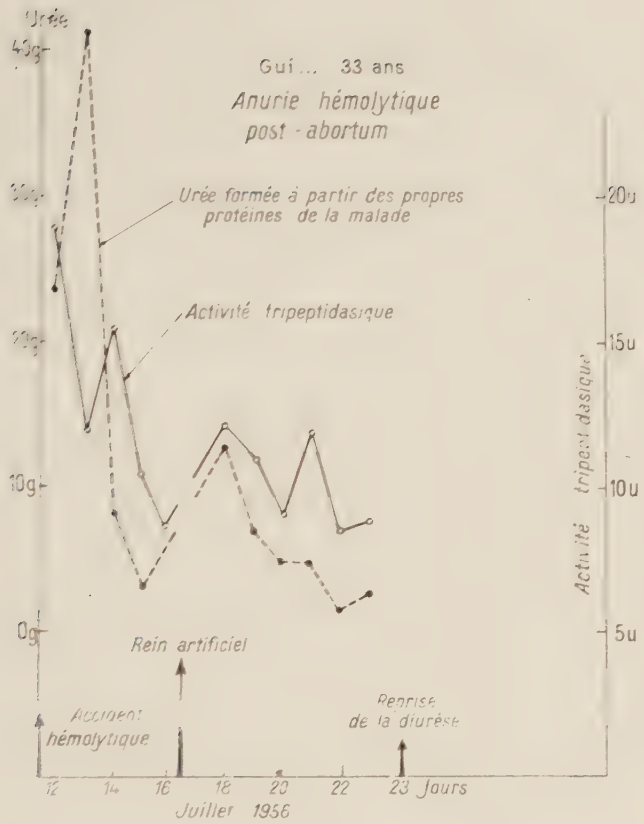


Figure 9

Courbes représentant les variations, en fonction du temps, d'une part de l'activité tripeptidasique du plasma (en trait plein), d'autre part de l'urée formée quotidiennement (en trait discontinu) au cours de l'évolution d'une anurie hémolytique du post abortum. Les deux courbes évoluent de façon strictement parallèle.

Une révision utérine est effectuée. L'anurie s'installe le 11 Juillet. Une exsanguino-transfusion est faite le lendemain et devant l'élévation rapide de l'urée sanguine, la malade est transférée dans le service du Professeur Hamburger le 16 Juillet. A son entrée, l'urée sanguine est à 3,55 g, la réserve alcaline à 47 vol., la kaliémie à 5 mEq. L'anémie est marquée avec 1.500.000 hématies. Deux séances de rein artificiel sont faites à huit jours d'intervalle le 17 et le 23 Juillet. Après cette dernière, la diurèse reprend et l'insuffisance rénale s'améliore progressivement. Il n'y a pas d'accident infectieux surajouté. L'activité tripeptidasique est très élevée au début à 27 u. Elle diminue progressivement s'accentuant passagèrement après la deuxième séance d'épuration extra-rénale et revient à la normale au début de la convalescence de la malade.

## Observation n° 3.

- LED... - 35 ans. Anurie hémolytique post-abortum (figure 10).

Cette malade, porteuse d'une grossesse de deux mois et demi, fait une tentative d'avortement par sonde le 27 Mai 1955. Le 31 Mai, la fièvre à 40°, la survenue de pertes sanglantes la font transporter dans un service de chirurgie où un curetage digital est fait. Le lendemain, la fièvre est toujours élevée, un ictère apparaît et l'anurie est totale. Elle est transférée dans le service du Professeur Hamburger le 2 Juin. A son entrée, l'hémolyse est évidente avec ictère, urines hémoglobinuriques, sérum laqué ; l'anémie est à 1.250.000 hématies. L'insuffisance rénale est déjà très notte avec urée sanguine à 2,55 g/l., réserve alcaline à 38 vol. et potassium à 6,8 mEq/l. L'activité tripeptidasique est élevée à 20 u. Deux exsanguino-transfusions sont faites les 2 et 3 juin.

Mais alors que hémolyse et infection disparaissent, l'insuffisance rénale s'accentue, l'urée sanguine atteignant 4 g/l. le 6 Juin. Une séance de rein artificiel est faite qui suffira. En effet, la diurèse reprend le 12 et la malade récupère progressivement une fonction rénale normale. L'activité tripeptidasique décroît depuis les premiers jours, se relevant passagèrement à la suite de la séance de rein artificiel. Elle revient à la normale avec la guérison de la malade.

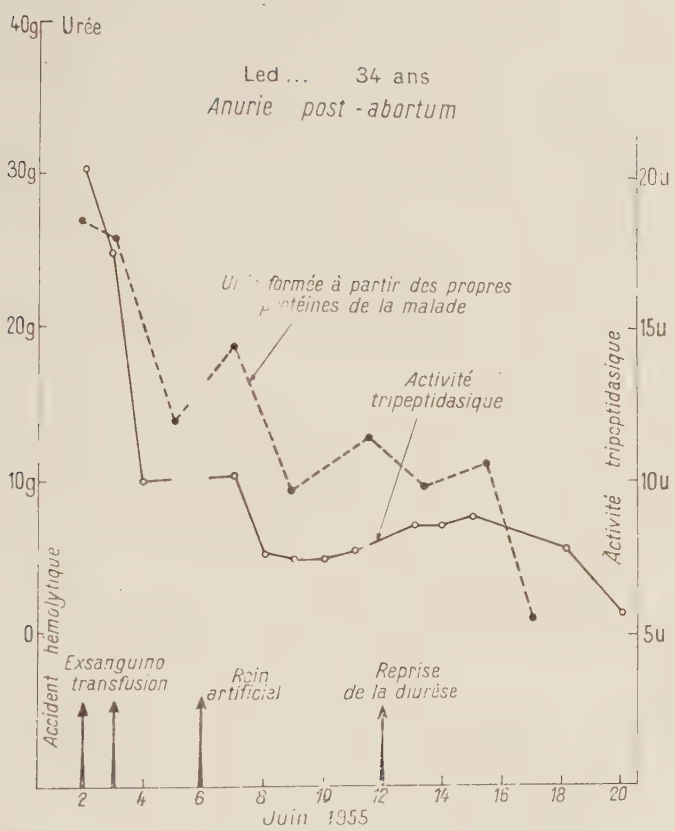


Figure 10

Courbes représentant les variations, en fonction du temps, d'une part de l'activité tripeptidasique du plasma (trait plein), d'autre part de l'urée formée quotidiennement (trait discontinu) au cours de l'évolution d'une anurie hémolytique du post abortum. L'activité tripeptidasique considérablement augmentée au début, diminue progressivement en meme temps que l'uréogenèse endogène s'atténue. La reprise de la diurèse n'influence ni l'une, ni l'autre des deux courbes.

Observation n° 4.

- DOR... Marguerite - 34 ans. Anurie post-abortum (figure 11).

La malade, enceinte de trois mois, fait une tentative d'avortement par cathétérisme endocervical le 13 Juillet 1955. Le lendemain, la fièvre est à 40°, un curetage est effectué. L'anurie s'installe le 21. L'hémolyse n'a pas de traduction clinique, ni ictère, ni sérum laqué ; mais l'anémie est nette à 2.600.000. L'insuffisance rénale se complète les jours suivants ; l'urée sanguine s'élève progressivement atteignant 3,30 g/l. le neuvième jour. Deux séances d'épuration extra-rénale seront nécessaires, dont l'une interrompue par ennui technique. De fait, une seule sera efficace. Au cours de l'évolution, ne survient aucun accident infectieux. La septicémie initiale à B. Perfringens guérit en deux jours par la Pénicilline.

L'activité tripeptidasique fut trouvée peu élevée chez cette malade. A 9,8 u. le premier jour, elle diminua progressivement pour se relever à la suite de la deuxième séance d'épuration extra-rénale. Elle revint à la normale avec la guérison de la maladie.

b) Anuries par incompatibilité transfusionnelle (figure 7 b) (8 malades - 44 déterminations).

Au moment de l'admission de ces malades, l'activité tripeptidasique du plasma est également très élevée, 14,1 u. en moyenne. Il convient de remarquer que les trois sujets dont l'activité ne dépasse pas 11 u., n'ont pas subi de traumatisme ou d'intervention chirurgicale, ce qui est le cas des cinq autres, dont les chiffres sont compris entre 13 et 23 unités. L'évolution régressive de l'activité est superposable à celle constatée au cours des anuries du post-abortum.

c) Bilieuse hémoglobinurique. Le plasma du seul cas de notre statistique avait une activité considérable de 15,8 u.

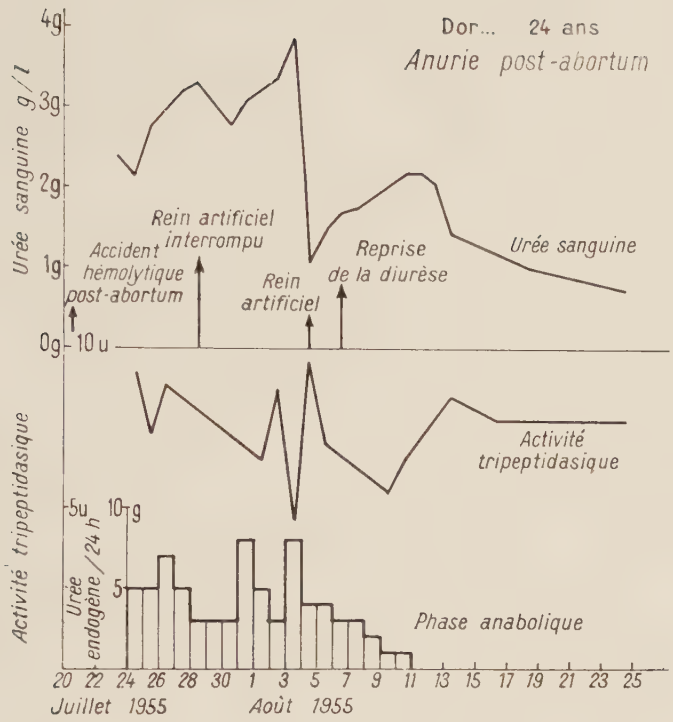


Figure 11

Courbes représentant les variations, en fonction du temps, d'une part de l'activité tripeptidasique, d'autre part de l'urée sanguine au cours de l'évolution d'une anurie post abortum. L'urée formée quotidiennement est indiquée par les colonnes verticales du bas de la figure. Elle reste modérément élevée (inférieure à 8 g.) tout au cours de l'évolution parallèlement à une activité tripeptidasique peu augmentée (inférieure à 10 u.)

d) Anuries post-traumatiques et post-opératoires ne comportant pas d'hémolyse (figure 7 c) (12 malades - 43 déterminations).

Les résultats obtenus sont du même ordre que ceux fournis par les plasmas des anuries hémolytiques. La moyenne des activités tripeptidasiques au premier examen est de 15,7, les chiffres extrêmes étant de 10,5 et de 20,5.

La courbe de l'activité enzymatique du plasma au cours de l'évolution ressemble, par son allure, à celle des anuries des groupes précédents. Là encore, le retour à la normale des chiffres est souvent interrompu par de brusques augmentations passagères. L'observation suivante en est une illustration : (figure 12) :

Observation n° 5.

- PIC... Fernande - 29 ans. Anurie par choc hémorragique du post-partum (figure 12).

Cette malade fait dans les suites immédiates de son accouchement une hémorragie cataclysmique le 10 Août 1955. Cette hémorragie est compensée par d'abondantes transfusions ; mais une anurie s'installe pour laquelle on adresse la malade dans le service du Professeur Hamburger le 17 Août. A l'entrée dans le service, la malade est apyrétique. Le retentissement biologique de l'insuffisance rénale s'affirme avec une urée sanguine à 4,5 g/l., une réserve alcaline à 35 vol., une kaliémie à 6,8 mEq/l. Il existe des signes importants de protéolyse avec chute des albumines plasmatiques et du taux de proaccélérine.

L'activité tripeptidasique est très élevée, égale à 20 u. le 19 Août. Trois séances de rein artificiel sont faites à intervalles rapprochés, du fait de l'aggravation rapide des signes humoraux d'insuffisance rénale. Une révision utérine est effectuée le 22. L'évolution se complique également de thrombose veineuse pelvienne, de parotidite et enfin le 2 Septembre d'une embolie pulmonaire. Durant toute cette période, l'activité tripeptidasique reste très élevée, s'accentuant encore à chaque accident chirurgical ou infectieux et dans les suites immédiates des séances d'épuration extra-rénale ; elle atteint presque 25 u. à deux prélèvements effectués l'un après la troisième séance de rein artificiel et l'autre après l'embolie pulmonaire. La diurèse a repris le 15 Août, mais pauvre en urée. L'insuffisance rénale ne s'améliore vraiment qu'à partir du début Septembre. L'urée sanguine revient à la normale à la fin de ce mois. Une infection des plaies de dénudation complique l'évolution durant une semaine environ dans les suites de la dernière séance de rein artificiel. L'activité tripeptidasique reste encore élevée aux environs de 15 u. pendant cette période, puis décroit progressivement pour revenir à la normale le 25 Septembre, alors que la malade entre en convalescence.

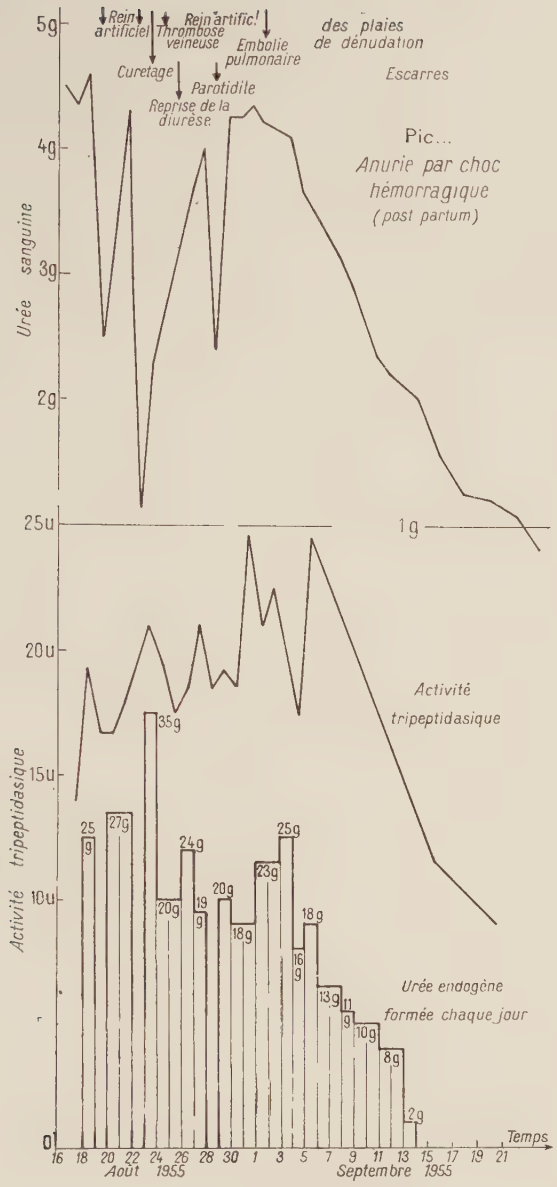


Figure 12

Courbes représentant les variations en fonction du temps, d'une part de l'activité tripeptidasique, d'autre part de l'urée sanguine au cours de l'évolution d'une anurie par choc hémorragique du post partum. Les complications intercurrentes notées par les flèches du haut de la figure ont une influence nette sur les élévations de l'activité tripeptidasique. A l'inverse, la reprise de la diurèse ne semble pas modifier le taux de l'activité tripeptidasique. La quantité d'urée formée quotidiennement est indiquée par les colonnes verticales situées en bas de la figure. L'uréogenèse endogène, fortement exagérée, correspond à une activité tripeptidasique très augmentée (3 à 5 fois la normale).

e) Anuries toxiques (figure 7 d) (14 malades - 43 déterminations).

Les 14 sujets étudiés avaient été intoxiqués par le tétrachlorure de carbone (10 cas), le mercure (3 cas), le chrome (un cas).

L'activité tripeptidasique, normale ou presque dans le plasma des sujets ayant absorbé du mercure, est augmentée chez ceux dont l'anurie a été provoquée par le chrome ou le tétrachlorure de carbone. Cependant, les chiffres dépassent à peine 10 unités, c'est-à-dire qu'ils sont sensiblement moins élevés que dans les cas précédents. Là encore, on peut constater leur diminution progressive au cours de l'évolution.

2 - Anuries d'origine excrétrice (figure 7 e) (3 malades - 5 déterminations).

L'activité tripeptidasique est modérément élevée, les dosages indiquant des chiffres compris entre 7,5 et 12,1 unités.

3 - Néphropathies glomérulaires aiguës (figure 7 f et g).

L'activité tripeptidasique est modérément élevée, les dosages indiquant des chiffres compris entre 7,5 et 12,1 unités.

3 - Néphropathies glomérulaires aiguës (figure 7 f et g).

Dix sujets atteints de néphropathies glomérulaires aiguës ont été étudiés ; dans trois cas, on a pu déceler une étiologie précise à l'atteinte rénale, endocardite lente d'Osler, rhumatisme articulaire aigu, purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch. Au total, on a procédé à 58 déterminations.

Au stade initial de l'affection, l'activité enzymatique a été en moyenne de 8,1 unités, les chiffres obtenus avec les plasmas des formes anuriques graves n'étant pas sensiblement différents de ceux des glomérulo-néphrites sans insuffisance rénale. Ultérieurement, la courbe de l'activité tripeptidasique se comporte différemment dans l'une et l'autre de ces deux catégories. Le retour à la normale s'effectue en quelques jours lorsque l'épisode aigu ne s'accompagne pas de déficit fonctionnel, tandis qu'il ne survient qu'avec un retard considérable dans les formes anuriques. Cependant, en aucune circonstance, on ne note chez ces malades des chiffres aussi élevés que ceux constatés dans les anuries tubulaires aiguës.

4 - Insuffisances rénales chroniques.

Que le déficit fonctionnel soit lié à une glomérulo-néphrite chronique (11 cas) (figure 7 b), à une néphrite interstitielle encore appelée pyélo-néphrite chronique, soit d'allure primitive (5 cas) (figure 7 i), soit de cause urologique (5 cas) (figure 7 j), ou à une néphroangiosclérose (4 cas) (figure 7 k), l'activité tripeptidasique est légèrement supérieure à la normale, la plupart des chiffres étant compris entre 5 et 8 unités. Cependant, les 120 déterminations qui ont été faites chez ces malades révèlent de brusques augmentations passagères, lesquelles apparaissent dans des circonstances étiologiques identiques à celles observées au cours de l'évolution des anuries. L'observation suivante qui correspond à la figure 13 en est un exemple :

Observation n° 6

- GAI... Jacques (22 ans. Aplasie rénale (figure 13).

Ce malade entre dans le service du Professeur Hamburger pour une insuffisance rénale chronique. L'urée sanguine est élevée à 3,80 g/l., la réserve alcaline égale à 27 vol., Le diagnostic étiologique de cette insuffisance rénale avait été établi lors d'un examen antérieur par le rétro-pneumopéritoine qui montrait deux petits reins aplasiques. Cette affection chronique s'accompagne d'hypertension artérielle à 20/11, d'un fond d'oeil au stade III et d'une anémie à 2.000.000 de globules rouges. L'activité tripeptidasique est modérément élevée, égale à 7,2 u. Malgré le caractère chronique de l'affection, une séance de rein artificiel est pratiquée. Mais l'urée sanguine s'élève de nouveau rapidement et le malade meurt au bout d'un mois d'hospitalisation. L'activité tripeptidasique s'élève passagèrement après la séance d'épuration extra-rénale, puis de nouveau les derniers jours de la maladie, atteignant 11,1 u.

5 - Syndromes néphrotiques.

Les 12 néphroses lipoïdiques et les 3 amyloses rénales, dans le plasma desquelles on a dosé 41 fois l'activité tripeptidasique, ont donné des résultats strictement normaux, même s'il existait une discrète insuffisance rénale.

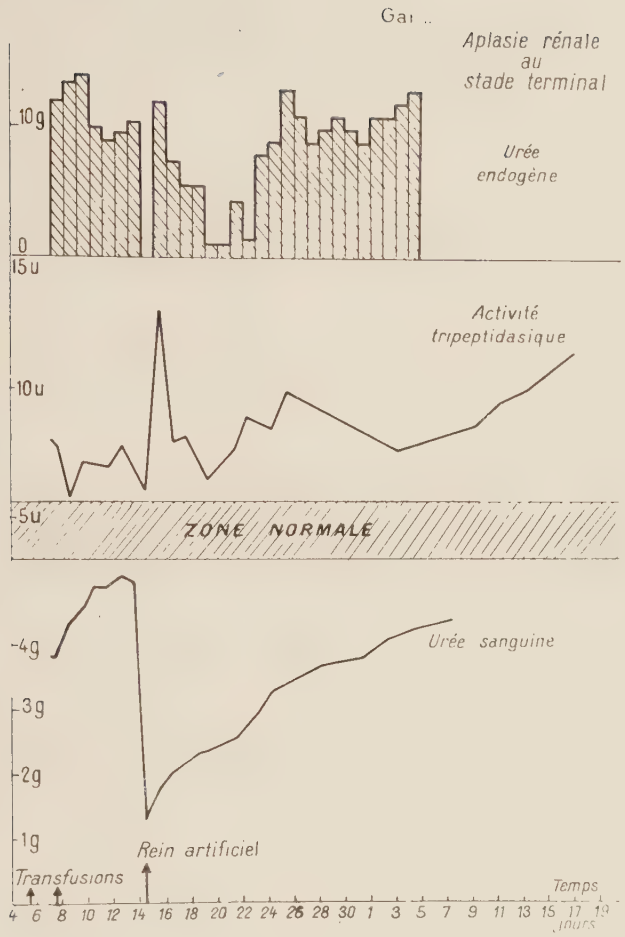


Figure 13

Courbes représentant les variations, en fonction du temps, d'une part de l'activité tripeptidasique, d'autre part de l'urée sanguine au cours de l'évolution d'une aplasie rénale au stade terminal. L'urée formée quotidiennement est indiquée par les colonnes verticales du haut de la figure.

L'ensemble de ces résultats nous montre la variabilité extrême de l'activité tripeptidasique du plasma au cours de l'insuffisance rénale. Dans la littérature, seuls CULLEN et coll. (45) ont mesuré l'activité tripeptidasique chez deux malades atteints d'insuffisance rénale chronique terminale et l'ont trouvée normale.

Afin de mieux comprendre les facteurs faisant varier l'activité tripeptidasique du plasma, nous avons étendu notre étude à de nombreux autres domaines de la pathologie.

## B/ AUTRES DOMAINES DE LA PATHOLOGIE.

### 1) Maladies du sang.

75 malades ont été étudiés et 89 déterminations effectuées. De même qu'en pathologie rénale, on trouve une gamme très étendue de chiffres depuis les résultats normaux jusqu'à ceux atteignant des valeurs très élevées pouvant au maximum dépasser 25 unités. Les résultats ont été groupés en fonction de l'étiologie (figure 14).

#### a) Leucoses aiguës (figure 14 a) (22 malades - 32 déterminations).

Les chiffres trouvés chez ces malades s'étagent de 5,6 à 23,9 u., c'est-à-dire de la normale à plus du quadruple de la normale avec une moyenne égale à 11,5 u. Au cours de l'évolution, chez un même malade, l'activité tripeptidasique subit des variations importantes.

Les augmentations observées sont surtout en rapport avec les poussées évolutives de la maladie. Mais si une activité tripeptidasique élevée ne se rencontre qu'au cours d'une poussée évolutive, certaines d'entre elles s'accompagnent par contre d'une activité enzymatique normale.

Les accidents infectieux surajoutés, pneumopathie, infection buccopharyngée, entraînent une brusque augmention de l'activité tripeptidasique du plasma.

Par contre, le type histologique de l'hémopathie ne semble jouer aucun rôle.

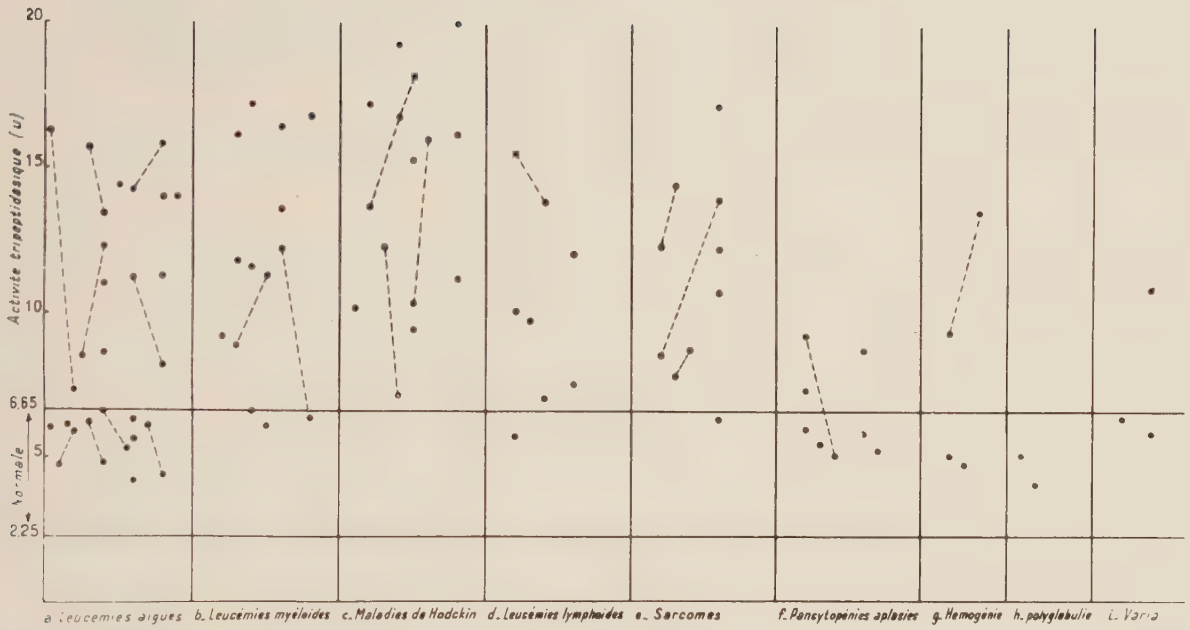


Figure 14

Tableau représentant, en fonction de l'étiologie, les résultats des dosages effectués chez les 75 malades atteints d'hémopathie. On a réuni par un pointillé les dosages appartenant au meme malade. La zone des résultats normaux est comprise entre les deux droites horizontales de part et d'autre de 4,45 u.

b) Leucémies myéloïdes chroniques (figure 14 b) (12 malades - 14 déterminations)

Là aussi, les résultats vont de la normale à 16,2 u., soit le triple de la normale avec une valeur moyenne égale à 13,2 u. Par contre, les poussées évolutives de la maladie s'accompagnent constamment d'une élévation de l'activité tripeptidasique du plasma ; en particulier, cette activité augmente de manière marquée lors de la phase leucoblastique de la maladie.

c) Leucémies lymphoïdes chroniques (figure 14 d) (7 malades - 8 déterminations).

Les résultats vont de la normale (5,8 u.) au triple de la normale (15,6 u.) avec une valeur moyenne égale à 9,7 u. Les chiffres élevés se rencontrent comme dans la leucémie myéloïde, au cours des poussées évolutives, en particulier lors de la transformation leucoblastique.

d) Maladie de Hodgkin (figure 14 e) (11 malades - 15 déterminations).

On n'a trouvé que des chiffres au-dessus de la normale, en général élevés de 7,2 à 20 u. avec une valeur moyenne égale à 14,5 u. Les chiffres les plus élevés se rencontrent lors de poussées évolutives, surtout fébriles et à la phase terminale de décompensation cachectique de la maladie.

e) Lympho-et réticulosarcomes (figure 14 e) (7 malades - 10 déterminations).

Les chiffres observés vont de 6,3 u. à 17,2 u. avec une valeur moyenne égale à 12 u., les chiffres les plus élevés étant ceux des maladies les plus rapidement évolutives.

f) Pancytopénies et aplasies (figure 14 f) (7 malades - 8 déterminations).

Les chiffres trouvés sont normaux ou peu élevés, ne dépassant jamais 10 u. La valeur moyenne est de 6,9 u.

g) Hémogénie, polyglobulie et varia (figure 14 g, h, i).

Trois hémogénies ont été explorées. La seule ayant une activité tripeptidasique élevée était atteinte d'un foyer pulmonaire. Chez deux malades ayant

une polyglobulie essentielle, les résultats étaient normaux. On a exploré enfin une maladie hémolytique de Minkowski-Chauffard (10,9 u), un purpura de Schonlein-Henoch (6,4 u.) sans atteinte rénale, et une splénomégalie myéloïde (5,9 u).

On trouve dans la littérature quelques résultats peu nombreux d'activité tripeptidasique dans les maladies du sang. CULLEN et collaborateurs (45) observent les chiffres les plus élevés dans les leucémies lymphoïdes (3 malades) alors que l'unique leucémie myéloïde étudiée possède un taux normal. Chez un malade atteint de maladie de Hodgkin, ces auteurs trouvent des résultats augmentant parallèlement à la sévérité de l'évolution. NOUR-ELDIN et WILKINSON (144) observent que les peptidases leucocytaires sont plus actives dans les leucémies aiguës et les leucémies myéloïdes chroniques que chez le sujet normal et au cours des leucémies lymphoïdes et de la maladie de Hodgkin. SCHWARTZ (174), étudiant deux leucémies aiguës, trouve une activité tripeptidasique normale dans l'une et quatre fois plus élevée que la normale dans l'autre. SMITH et coll. (192), enfin, rapportent des résultats hétérogènes dans les anémies hémolytiques, un malade seulement sur les trois étudiés ayant une activité tripeptidasique élevée.

2) Maladies hépato-vésiculaires.

31 malades ont été étudiés et 38 déterminations faites. Les chiffres observés sont habituellement au-dessus de la normale, mais s'étendent sur une large zone dont la limite supérieure peut dépasser 15 u. On les a également groupés en fonction de l'étiologie (figure 15).

a) Ictère grave (figure 15 a) (2 malades - 2 déterminations).

Les deux résultats sont élevés, égaux respectivement à 13,5 et 14,4 u. Chez le premier malade, il s'agissait d'une hépatite ictérigène ayant évolué vers l'ictère grave. Chez le deuxième, l'ictère grave s'était installé d'emblée. Ces deux syndromes étaient purs, sans insuffisance rénale associée, réalisant une insuffisance hépatique suraiguë.

b) Ictère par rétention (figure 15 b) (3 malades - 3 déterminations).

Les chiffres observés sont élevés, égaux respectivement à 15,1, 13,8 et 11,2 u. Le premier de ces chiffres le plus élevé correspond à un malade

porteur de cancer de la tête du pancréas ayant déterminé une rétention biliaire totale. Le deuxième résultat appartient à un malade atteint d'un cancer vésiculo-choledocien. Le troisième chiffre, le plus bas, est celui d'un sujet atteint de lithiase du choledoque. Ces trois diagnostics furent vérifiés à l'intervention.

c) Cirrhose éthylique (figure 15 c) (21 malades - 24 déterminations).

Les chiffres observés vont de 5,7 u. à 14,8 u. avec une valeur moyenne égale à 9,2 u. Quatre résultats sont surtout élevés, dépassant 12 u. Ils correspondent chaque fois à des malades en poussée aiguë d'insuffisance hépatique. Le chiffre le plus élevé (14,8 u.) appartient à un malade cirrhotique en poussée, porteur également d'un foyer pulmonaire aigu et chez lequel débutait un délire éthylique. Chez le deuxième malade (13,8 u.), on venait d'observer une hématémèse importante, suivie d'une poussée ictéro-oedémateuse. Les deux autres (12,5 et 12,3 u.) étaient dénutris et en poussée ascitique.

L'ensemble des autres résultats correspond à des malades relativement stabilisés. Les deux chiffres normaux ont été rencontrés chez des sujets en période préascitique, atteints de cirrhose hypertrophique compensée.

Chez un malade, on a pu faire des déterminations répétées au cours de l'évolution. A son entrée, on trouvait une cirrhose de Laënnec typique avec ascite, amaigrissement, léger subictère. L'activité tripeptidasique du plasma était égale à 10,4 u., soit le double de la normale. Le malade fut amélioré cliniquement, mais non biologiquement par une cure de delta-cortisone. Au bout d'un mois, l'activité tripeptidasique du plasma n'avait pratiquement pas changé, égale à 9,8 u. Une détermination intermédiaire après 8 jours de traitement avait donné le chiffre de 10,2 u.

d) Hépatite virale ictérigène (figure 15 d) (3 malades - 7 déterminations).

Les chiffres trouvés au début de la phase ictérique sont élevés chez les trois malades (14,9, 14,2 et 11,1 u.). Chez le deuxième, on a pu étudier les variations de l'activité tripeptidasique du plasma au cours de l'évo-

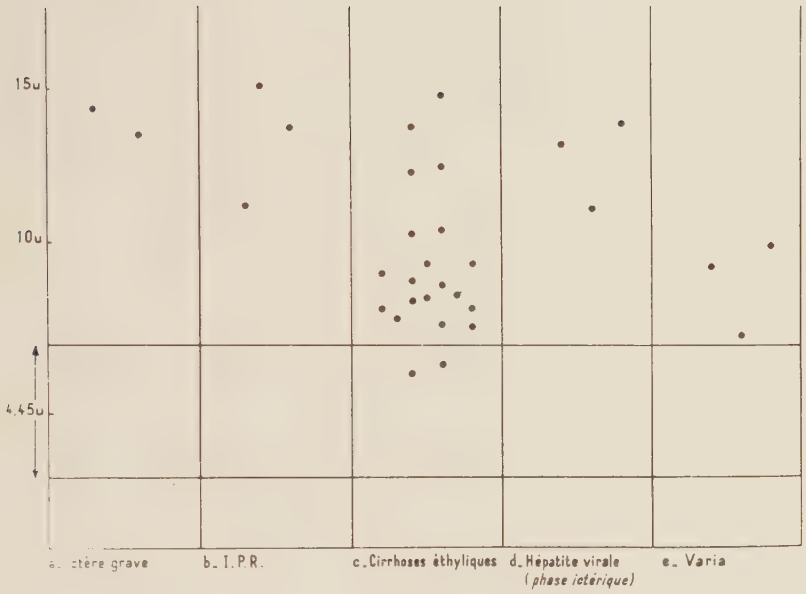


Figure 15

Tableau représentant, en fonction de l'étiologie, les résultats des dosages initiaux effectués chez les 31 malades étudiés atteints d'affections hépato-biliaires. La zone des résultats normaux est comprise entre les deux droites parallèles de part et d'autre de 4,45 u. A la rubrique b on a indiqué par les initiales I.P. R. les ictères par rétention

lution. Elle reste élevée durant toute la durée de l'ictère et revient à la normale à la fin de la maladie (figure 16).

e) On a enfin mesuré l'activité tripeptidasique du plasma chez un malade atteint de cirrhose méta-ictérique (9,9 u.) et chez un deuxième malade atteint de cancer secondaire du foie (9,2 u.).

Peu d'auteurs ont étudié les activités peptidasiques au cours des maladies hépato-biliaires. FLEISHER et BUTT (67) trouvent une activité tripeptidasique du plasma élevée au cours des ictères par rétention et des cirrhoses biliaires, plus que dans les maladies du parenchyme hépatique. Au cours de trois hépatites virales, l'activité tripeptidasique du plasma revient à la normale à la convalescence. HINSBERG et BRUNS (98) observent également une augmentation marquée de l'activité tripeptidasique dans les obstructions biliaires, les hépatites et les cirrhoses. Par contre, SPOSITO et RUSSO-CAIA (195) étudiant les activités peptidasiques d'extraits de foie trouvent peu de différence entre foies normaux et pathologiques.

3) Maladies cardio-vasculaires.

22 malades ont été étudiés et 40 déterminations faites. Tous les résultats sont normaux, sauf ceux de la phase toute initiale des infarctus du myocarde. On les a groupés suivant l'étiologie (figure 17).

a) Coeur pulmonaire chronique (figure 17 a) (4 malades - 4 déterminations).

Les quatre résultats sont normaux avec une valeur moyenne à 4,9 u. Chez les 4 malades explorés, existait un coeur pulmonaire chronique lié à une bronchopneumopathie chronique ancienne. Tous quatre étaient en insuffisance ventriculaire droite et possèdaient un sang artériel fortement désaturé.

b) Insuffisance cardiaque globale (figure 17 c) (6 malades - 6 déterminations).

Les résultats sont dans l'ensemble normaux, un seul dépassant la limite supérieure de la normale (7,1 u.). Ces malades étaient porteurs d'insuffisance cardiaque globale d'origines diverses, chez deux d'entre eux liée à

une hypertension artérielle ancienne, chez deux autres à une maladie mitrale, chez le dernier à une insuffisance aortique. Les deux malades chez lesquels on a trouvé les chiffres les plus élevés (7,1 et 6,5 u.) avaient dans les deux jours précédant l'examen constitué un infarctus pulmonaire.

c) Angor spontané (figure 17 b) (3 malades - 3 déterminations).

Les chiffres observés sont normaux (6, 2, 5, 6 et 4,8 u.). Chez ces trois malades, on trouvait un angor d'abord d'effort, puis spontané, ayant entraîné des signes d'ischémie-lésion myocardique à l'électro-cardiogramme, mais sans nécrose visible.

d) Infarctus du myocarde (figure 17 d) (8 malades - 27 déterminations).

On trouve des chiffres élevés constamment au-dessus de la normale dans la phase initiale de la maladie. Les premiers prélèvements ont en général été effectués le lendemain de la crise. Les résultats vont de 13,5 à 7,8 u. avec une valeur moyenne égale à 10,7 u. Les jours suivants, l'activité tripeptidasique du plasma décroît progressivement et revient à la normale le 4ième jour. Plusieurs malades ont été suivis par des déterminations répétées au cours de l'évolution, faites simultanément avec des dosages de la transaminase oxalo-acétique (figure 18). L'augmentation de l'activité de ces deux enzymes est également éphémère. Mais la transaminase s'élève d'une manière beaucoup plus considérable. Les correlations avec le taux de transaminase seront détaillées plus loin.

A notre connaissance, si de nombreuses activités enzymatiques ont été étudiées dans les cardiopathies et en particulier au cours des infarctus du myocarde, aucun travail n'a été effectué concernant les peptidases plasmatiques.

4) Maladies infectieuses.

14 malades ont été étudiés et 37 déterminations effectuées. Plusieurs malades ont été suivis régulièrement par des dosages répétés au cours de l'évolution de leur maladie. Les résultats ont été groupés en fonction de l'étiologie sur la figure 19.

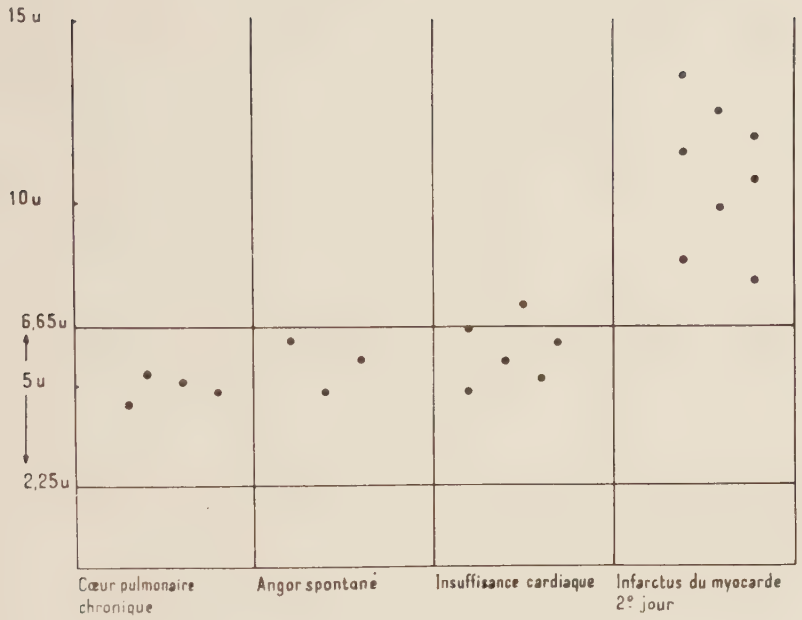


Figure 17

Tableau représentant, en fonction de l'étiologie, les résultats des dosages initiaux effectués chez 21 malades etudiés atteints d'affections cardio-vasculaires. La zone des résultats normaux est comprise entre les deux droites parallèles de part et d'autre 5 u.

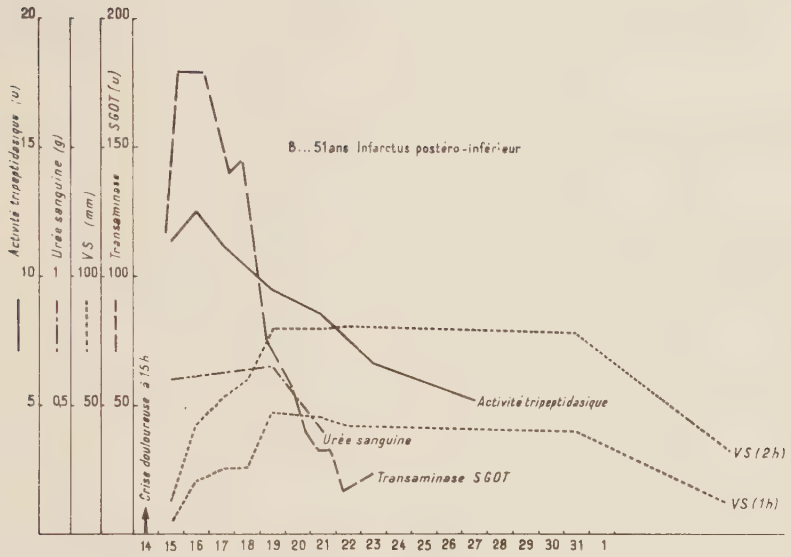


Figure 18

Courbes représentant les variations de l'activité tripeptidasique du plasma (en trait plein) et du taux de transaminase sérique oxalo-acétique (en trait discontinu) au cours de l'évolution d'un infarctus du myocarde. On a également indiqué les variations de la vitesse de sédimentation au bout de 1 et 2 heures, et de l'urée sanguine.

a) Rougeole (figure 19 a) (6 malades - 18 déterminations).

L'activité tripeptidasique a été mesurée pour la première fois à l'entrée de l'enfant à l'hôpital, c'est-à-dire au début de l'éruption. Chez les 6 enfants observés, elle était constamment élevée de 8,4 à 10,4 u. avec une valeur moyenne égale à 9,5. Elle diminue rapidement au bout de deux jours, en même temps que la fièvre et revient à la normale à la fin de l'éruption. Chez un des enfants ayant constitué une otite, elle s'élève légèrement secondairement.

b) Varicelle (figure 19 b) (2 malades - 5 déterminations).

Les chiffres initiaux sont élevés de manière semblable à ceux de la rougeole (10,2 et 9,8 u. le premier jour de l'éruption). L'activité tripeptidasique revient également rapidement à la normale avec la chute thermique et la disparition de l'éruption.

c) Maladies infectieuses variées (figure 19 c, d et e) (6 malades - 14 déterminations).

On a également exploré une scarlatine, un érysipèle, deux péritonites post-abortum par perforation utérine, une maladie d'Osler et une maladie de Stevens Johnson.

Dans tous les cas, l'activité tripeptidasique du plasma est élevée à la phase fébrile aiguë de la maladie dans des proportions variables. Le maximum fut atteint pour les péritonites post-abortum. Toutes deux se terminèrent par la mort. L'activité tripeptidasique des derniers jours fut égale respectivement à 21,2 et 23 u.

CULLEN (45) trouve également une élévation de l'activité tripeptidasique au cours des maladies infectieuses aiguës suivantes : pneumonies à pneumocoque (8 malades), rhumatisme articulaire aigu (2 malades). L'activité de l'enzyme atteint quatre fois le chiffre normal chez un malade atteint de pneumonie et revient à la normale à la convalescence. SCHWARTZ (175) et ZIFF et collaborateurs (232, 233) observent une activité enzymatique accrue chez les malades atteints de rhumatisme articulaire aigu tout aussi bien dans le plasma que dans le liquide synovial.

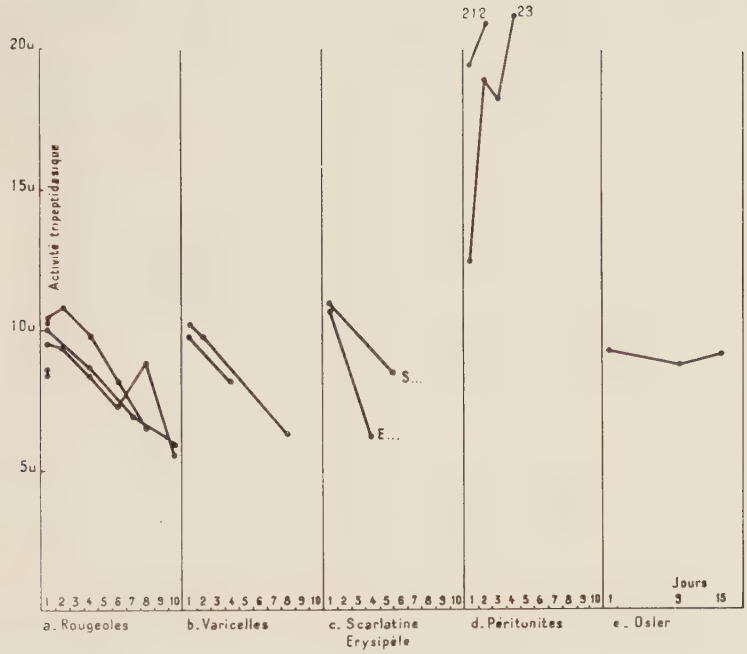


Figure 19

Tableau représentant, en fonction de l'étiologie, les résultats des dosages effectués chez 10 malades atteints de diverses maladies infectieuses. Les dosages successifs chez le meme malade sont reliés par un trait plein et leur evolution indiquée par rapport au temps.

5) Tuberculose pleuro-pulmonaire.

On a exploré 7 malades et effectué 10 déterminations. Six malades furent étudiés au cours d'une poussée extensive de tuberculose ancienne ulcéro-caséeuse avec présence de BK dans les crachats. Les résultats sont relativement élevés de 9,6 à 13,4 u. avec une valeur moyenne égale à 11,2 u. Le septième malade était atteint de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. L'activité tripeptidasique du plasma au début de la maladie atteignait 8,5 u.

CULLEN (45) observe parmi 11 tuberculeux pulmonaires étudiés une élévation de l'activité tripeptidasique chez 5 d'entre eux. Cet auteur remarque l'élévation importante, 5 fois la normale de cette activité enzymatique, chez un des malades cachectique vu à la période terminale de l'évolution de son affection.

6) Cancers viscéraux.

On a étudié cinq malades atteints de cancers viscéraux au stade local, un de cancer broncho-pulmonaire et quatre de cancers de l'utérus. Les cinq malades étaient en bon état général, apyrétiques, non amaigris, Les chiffres observés sont normaux.

Six malades porteurs de cancers ont été étudiés par CULLEN (45). L'activité tripeptidasique était élevée chez quatre d'entre eux, atteignant son maximum dans le cas le plus évolué.

7) Endocrinologie.

Cette étude comporte 10 malade et 12 déterminations. On a exploré 4 maladies de Basedow, 2 myxoedèmes, un panhypopituitarisme, un syndrome de Cushing et deux diabétiques. Tous ces résultats sont normaux, sauf les deux déterminations faites chez un diabétique en acido-cétose au cours d'une poussée qui atteignait 10,2 et 11,1 u.

On ne retrouve, dans la littérature, que deux malades explorés par SCHWARTZ et ENGEL (176), l'un atteint de syndrome de Cushing, l'autre d'insuffisance surrénale lente. Les valeurs obtenues étaient normales.

# CHAPITRE IV.

## ETUDE DES RELATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA ET DU CATABOLISME AZOTE.

Dans presque tous les chapitres de la pathologie, on peut observer une augmentation de l'activité tripeptidasique du plasma. Mais cette activité enzymatique semble essentiellement élevée dans les maladies aiguës sévères, telles les anuries post-abortum ou liées à un syndrome d'écrasement, les hémopathies aiguës malignes en poussée évolutive, les ictères graves, les maladies infectieuses sévères. Toutes ces affections sont unies par la rapidité et l'intensité de la destruction tissulaire.

Pour confirmer cette première impression d'ensemble, on a, d'une part soumis les résultats obtenus en pathologie à une analyse critique, d'autre part procédé à une expérimentation chez l'animal.

Comme on le verra dans les chapitres suivants, il est possible d'écarter un certain nombre d'hypothèse, et au contraire de réunir des arguments de poids en faveur d'une relation entre activité tripeptidasique et catabolisme azoté.

Ce chapitre comprend deux sections :

- L'étude des relations entre l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté en pathologie ;
- Les résultats de l'expérimentation animale.

### A - PREMIERE SECTION.

### RELATIONS ENTRE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA ET LE CATABOLISME AZOTE EN PATHOLOGIE

Nous allons montrer que l'analyse des résultats en pathologie ne permet de dégager ni l'influence prédominante d'une atteinte viscérale ou d'une

thérapeutique, ni la liaison avec des modifications cytologiques sanguines ou d'une constante du milieu intérieur. On trouve, au contraire, une relation nette avec le catabolisme azoté.

1 - Maladie des reins.

L'étude des résultats donnés dans le chapitre précédent nous a conduit à analyser les relations de l'activité tripeptidasique du plasma avec l'insuffisance rénale, le catabolisme azoté, et d'autres facteurs que l'on pouvait également soupçonner.

a) Relations entre l'activité tripeptidasique du plasma et l'atteinte rénale.

Il apparaît nettement qu'il n'existe aucune commune mesure entre le retentissement humoral de l'insuffisance rénale et l'activité enzymatique protéolytique du plasma. En effet, si certains plasmas appartenant à des malades atteints de néphropathie aiguë anurique sont doués d'un pouvoir amino-tripeptidasique considérable, d'autre, à l'inverse, provenant de malades chez lesquels l'insuffisance rénale a retenti de façon presque identique sur la composition des humeurs, possèdent une activité à peine modifiée. Si l'on trace la courbe des déterminations d'activité tripeptidasique du plasma au cours de l'évolution d'une néphropathie avec insuffisance rénale sévère, il est évident que l'on ne peut établir de correlations entre les chiffres notés et les perturbations humorales caractérisant l'insuffisance rénale, qu'il y ait eu non anurie.

L'exemple des insuffisances rénales aiguës est saisissant à cet égard (figure 8 et 10) : c'est à l'extrême début de l'affection, au moment où l'arrêt de la sécrétion urinaire n'a pas encore retenti sur la composition du plasma, que l'activité tripeptidasique est la plus élevée. Plus tard, lorsque la rétention uréique et les perturbations hydro-électrolytiques atteignent leur maximum, les chiffres mesurant le pouvoir tripeptidasique sont redevenus le plus souvent presque normaux. En outre, après la reprise de la diurèse, tandis que la fonction rénale s'améliore de jour en jour, il n'est pas rare de constater de brusques augmentations de l'activité tripeptidasique (figures 8 et 11). Enfin

des constatations analogues peuvent être faites au cours de l'évolution d'insuffisances rénales chroniques où l'activité enzymatique, normale ou à peine accrue, peut subir de brusques exacerbations sans que cela corresponde à une accentuation de déficit fonctionnel. Ces résultats sont en accord avec ceux de SCHWARTZ et MYERS (180), qui, chez le rat, n'ont pas décelé d'élévation du taux de l'amino-tripeptidase plasmatique après néphrectomie bilatérale.

On trouve dans la littérature plusieurs études ayant trait au retentissement de l'insuffisance rénale sur différents enzymes sériques, la transaminase oxalo-acétique et la déhydrase lactique (219), l'aldolase (186) et l'amylase (96). On observe fréquemment une élévation des trois derniers. Mais on n'a jamais pu établir, sauf peut-être en ce qui concerne l'amylase, de correlation nette entre l'accroissement de l'activité enzymatique et l'intensité de l'insuffisance rénale.

De même, la nature de la néphropathie responsable de l'insuffisance rénale ne semble pas expliquer entièrement le déterminisme des activités tripeptidasiques élevées, celles-ci pouvant s'observer dans la plupart des néphropathies qui ont été étudiées. Ni le degré, ni l'étiologie de l'insuffisance rénale ne rendent donc compte des modifications du pouvoir tripeptidasique du plasma.

b) Relations entre l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté.

Si l'on ne peut déceler de relation entre l'activité tripeptidasique et l'intensité du retentissement biologique de l'insuffisance rénale, nos résultats suggèrent en revanche qu'il existe un lieu étroit entre les chiffres de pouvoir protéolytique et la rapidité de constitution des perturbations humorales.

L'activité tripeptidasique du plasma, en effet, est considérablement élevée au cours des anuries aiguës, secondaires à une hémolyse ou à un choc, qui elles-mêmes s'accompagnent d'une augmentation extrêmement rapide du taux de l'urée sanguine. A l'inverse, les plasmas des sujets atteints d'anurie toxique, de glomérulo-néphrite aiguë ou d'insuffisance rénale chronique, affections au cours desquelles la rétention azotée ne s'aggrave que

lentement, même si l'anurie est complète, possèdent une activité normale ou à peine augmentée. De plus, lorsque survient une élévation subite du taux de l'urée sanguine on constate qu'elle coïncide, dans la presque totalité des cas, avec un brusque accroissement du pouvoir protéolytique du plasma.

Comme le plus souvent les variations de l'urémie chez ces malades ne peuvent être rattachées à une accentuation du déficit fonctionnel, on est amené à penser qu'il existe un parallèlisme entre le catabolisme protidique et l'activité tripeptidasique. Afin de le confirmer, nous avons estimé grossièrement l'urée endogène quotidienne, c'est-à-dire la quantité d'urée formée chaque jour, à partir des propres protéines du malade, en appliquant la formule proposée par J. HAMBURGER (84) :

$$Ue = 0,6 \times (P_2 - P_1) + E - \frac{A}{3}$$

où Ue = urée endogène en grammes,

$P_1$ et $P_2$ = taux plasmatiques de l'urée en grammes par litre au début et à la fin des vingt quatre heures.

E = urée éliminée dans les urines en grammes, pendant ces mêmes 24 heures.

A = protéines alimentaires en grammes absorbées pendant la période correspondante,

X = poids en kilogrammes du malade.

Cette formule, dont nous avons discuté les limites dans le chapitre d'introduction, additionne les variations du capital uréique à l'urée urinaire éliminée et en retranche l'urée provenant de l'alimentation.

Les figures 9, 10, 11, 12 et 13 montrent clairement que ces deux phénomènes, uréogènèse et activité tripeptidasique, évoluent de façon parallèle aussi bien au cours des anuries aiguës que chez les malades atteints d'insuffisance rénale chronique. Les deux courbes, non seulement ont une allure semblable, mais si le cours de l'affection est modifié par l'apparition d'une complication quelconque, singulièrement infectieuse, on note qu'un brusque accident déforme simultanément et dans le même sens l'un et l'autre des tracés. Afin d'établir d'une manière plus quantitative la relation unissant activité tripeptidasique du plasma et urée endogène, nous avons employé la méthode statistique. Nous avons utilisé 45 des 80 dosages initiaux faits chez des malades en anurie correspondant aux malades chez lesquels le calcul de l'urée endogène formée le jour du dosage pouvait être

fait aisément (malade pesé, deux urées sanguines connues à 24 heures d'invalle). Nous avons calculé le coefficient de corrélation r unissant ces deux phénomènes. Il est égal à 0,40 et est significatif pour l'échantillon considéré de 45 sujets, la limite donnée par les tables étant 0,29, chiffre largement dépassé.* La figure 20 montre que activité tripeptidasique du plasma et urée endogène des 24 heures évoluent dans le même sens. Les plus grandes valeurs, comme les plus petites, se correspondent. Nous avons calculé les formules des deux droites de régression que nous avons tracées :

- de y en x, $y = 0,19\ x + 10,8$
- de x en y, $x = 0,82\ y + 9,4$

On peut donc conclure que chez les malades étudiés dans ce chapitre existe un lien assez étroit entre l'intensité de la destruction des propres protéines du malade et l'activité tripeptidasique du plasma.

c) Nous avons également cherché, si l'activité tripeptidasique du plasma n'était pas influencée par une thérapeutique particulière.

Les courbes 9, 10, 11, 12 et 13 montrent l'élévation passagère de l'activité tripeptidasique à la suite des séances d'épuration extra-rénale par rein artificiel. Le tableau 14 qui résume nos constatations confirme l'importance de cette augmentatin (32 % en moyenne pour 16 malades).

L'explication de ce phénomène peut suggérer plusieurs hypothèses. Celle d'une inhibition de l'enzyme par l'urée que supprimerait la séance de dialyse, peut être aisément éliminée à la suite des déterminations inchangées d'activité tripeptidasique en présence d'urée que nous avons relatées au chapitre I. On peut invoquer par contre l'hémolyse discrète, mais inévitable, que provoque une application de rein artificiel. Quoiqu'il en soit, on peut

*Les tables statistiques dont nous nous sommes servis concernant les limites de signification du coefficient r pour différentes valeurs de l'effectif de l'échantillon sont celles données par LAMOTTE M. (Initiation aux méthodes statistiques en biologie - Paris, 1957 - Masson édit.)

On a donné également en appendice les méthodes de calcul statistique utilisées.

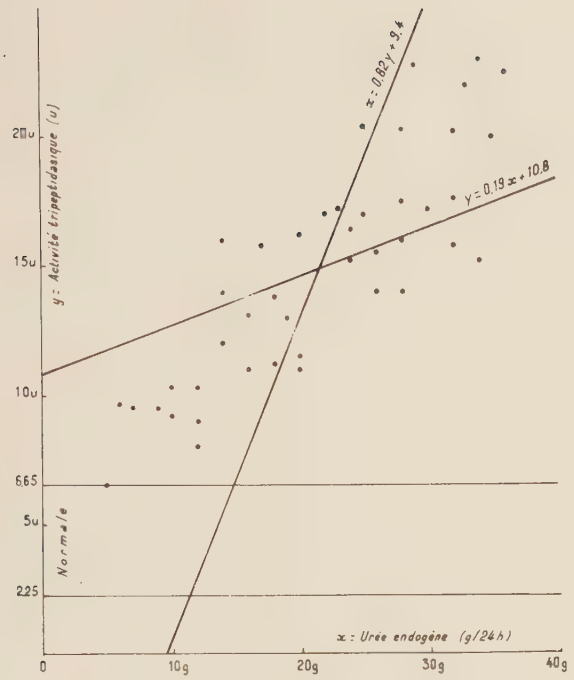


Figure 20

Diagramme représentant les variations de l'activité tripeptidasique du plasma en fonction de l'urée endogène formée quotidiennement chez 43 malades atteints de néphropathies diverses. La zone des résultats normaux de l'activité tripeptidasique est indiquée entre les deux droites parallèles de part et d'autre 5 u.
On a tracé sur ce diagramme les deux droites de régression de y en x et de x en y. Le calcul du coefficient de corrélation r a montré que les deux phénomènes étudiés étaient statistiquement liés.

constater que les séances de dialyse sont constamment suivies d'une phase d'augmentation de catabolisme azoté parallèle à l'élèvation de l'activité tripeptidasique.

Nous avons également recherché l'influence de l'administration des hormones cortico-surrénaliennes ou de l' A.C.T.H sur l'activité tripeptidasique du plama. Les malades atteints de néphrose lipoïdique sont, en particulier, soumis à des cures d'A.C.T.H ou de cortisoné. Chez trois d'entre eux, l'activité tripeptidasique déterminée un jour sur deux durant une cure de quinze jours de cent milligrammes d'A.C.T.H. par jour, n'a subi aucune variation importante et est restée constamment dans les limites normales. Ces résultats sont en accord avec ceux de SCHWARTZ et ENGEL chez le rat (178) et chez l'homme (175), de CULLEN, BARBER, BIRMINGHAM et STERN (45) et de SAYERS et collaborateurs (170) chez l'homme. Seuls HOLMAN, WHITE et FRUTON (99) ont observé un accroissement des peptidases sériques après administration d'A.C.T.H. chez la souris. Pour SCHWARTZ (182), si la cortisone ne modifie pas le taux des peptidases plasmatiques, elle intervient directement sur celui des peptidases cellulaires que cet auteur considère comme l'effecteur périphérique de l'hormone.

## 2. - Maladies du sang

L'analyse de nos résultats classés suivant l'étiologie (figure 14) nous montre à l'évidence l'absence totale de relation avec la nature de l'hémopathie. Seules les pancytopénies (14 f) et les polyglobulies (14 g) s'accompagnent à peu près constamment d'une activité tripeptidasique du plasma normale, ce qui élimine, en tant que facteur possible l'insuffisance médullaire.

Nous avons recherché les relations entre l'activité tripeptidasique d'une part et le catabolisme azoté d'autre part, mais également avec l'évolutivité de la maladie, la leucocytose, et d'autres caractères biologiques des hémopathies.

| N O M | ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE AU DEBUT DU REIN (Unités) | ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE A LA FIN DU REIN (Unités) | % d'élévation |
|---|---|---|---|
| PIC... 1er R.A. | 19,2 | 16,7 | - 12 % |
| PIC... 2ém R.A. | 18 | 18 | 0 % |
| LED... | 5,3 | 5,7 | + 7 % |
| MOR... 1er R.A. | 6,3 | 18,3 | + 199 % |
| MOR... 2ém R.A. | 7,1 | 18,8 | + 164 % |
| SCH... | 6,3 | 9,4 | + 49 % |
| ROH... | 8,2 | 12,3 | + 50 % |
| DEC... 1er R.A. | 5,6 | 20,5 | + 266 % |
| DEC... 2ém R.A. | 8,9 | 14,8 | + 66 % |
| COL... | 7 | 10,5 | + 50 % |
| PHEU... | 7,7 | 22,2 | + 188% |
| CAMP...1er R.A. | 16,1 | 19 | + 18 % |
| CAMP...2ém R.A. | 12,7 | 21,9 | + 72 % |
| DUT... | 6,2 | 14 | + 125% |
| ANS... | 8,7 | 10,4 | + 19 % |
| LEF... | 7,4 | 14,1 | + 90 % |
| Moyenne des résultats.... | 9,4 | 14,3 | + 52 % |

- Tableau 14 -

ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE ET REIN ARTIFICIEL

On observe en moyenne une élévation importante de l'activité tripeptidasique à la suite des séances d'épuration extra-rénale.

a) Relations avec le catabolisme azoté.

Nos déterminations nous montrent l'élévation de l'activité tripeptidasique lors des phases aiguës des hémopathies et à la période terminale de décompensation cachectique. L'évaluation quantitative précise du catabolisme protidique par un bilan azoté quotidien n'ayant pu être faite chez ces malades, nous avons étudié avec soin leurs courbes de poids. Nous les avons divisés en trois groupes, ceux ayant un poids stable, ceux en phase d'amaigrissement net mais non considérable et ceux en période d'amaigrissement important. Nous avons éliminé les malades oédémateux et ceux chez lesquels n'existait pas une courbe de poids correcte. Il est certain qu'une part non négligeable d'interprétation personnelle a joué dans cette classification. Mais elle nous semble cependant fournir un mode d'appréciation intéressant. Les résultats portant sur 72 déterminations sont consignés sur la figure 21. Les valeurs moyennes des activités tripeptidasiques sont de 7,1 u pour les malades à poids stable, de 11, 5 u pour ceux en phase d'amaigrissement léger et de 16 u. pour ceux en période d'amaigrissement important. L'étude statistique faite par le "test t" de STUDENT et FISHER (calcul de probabilité de signification de différence de ceux séries ) montre que les différences observées sont significatives ($P < 0,05$)

Il semble donc bien qu'il existe une relation directe entre l'activité tripeptidasique et le catabolisme protidique chez ces malades.

b) Relations avec l'évolutivité de la maladie, la leucocytose et d'autres caractères biologiques des hémopathies.

L'activité tripeptidasique du plasma s'élève lors des poussées aiguës des hémopathies chroniques malignes, mais elle peut rester normale au cours des leucoses aiguës rapidement évolutives. En revanche, une activité tripeptidasique élevée au cours d'une leucose aiguë accompagne constamment une poussée évolutive de la maladie. Sur la figure 22, nous avons analysé en tout 56 déterminations, chez des malades atteints de leucose aiguë (27 déterminations), de leucémie myéloïde (11 déterminations), de leucémie lymphoïde (7 déterminations) et de la maladie de Hodgkin (11 déterminations). Nous les avons classées en trois catégories suivant l'évolutivité de l'hémopathie, hémopathies compensées dont les critères choisis sont l'apyroxie, la formule sanguine, normale, un taux de cellules "blastiques" inférieur à

10 % dans la moëlle, hémopathies en voie de décompensation avec une leucocytose inférieure à 20.000 dans le sang périphérique et entre 10 et 30 % de cellules "blastiques" dans la moëlle , hémopathies franchement décompensées avec fièvre, hémorragies, leucocytose supérieure à 20.000 et plus de de 30 % de cellules "blastiques" dans la moëlle. Cette classification est très artificielle, mais elle permet d'évaluer grossièrement le caractère évolutif de l'hémopathie. La comparaison de ce caractère avec l'activité tripeptidasique montre qu'une activité normale peut se voir dans les trois variétés évolutives en ce qui concerne les leucoses aiguës, mais que évolutivité et activité enzymatique sont parallèles au cours des hémopathies malignes chroniques.

Nous avons comparé également l'activité tripeptidasique du plasma avec le chiffre des leucocytes. Nous n'avons trouvé aucune relation entre ces deux caractères. Le coefficient de correlation r calculé suivant les méthodes statistiques sur 82 déterminations couplées est proche de zéro (0,12), très largement inférieur à sa limite de signification ( .0,22 pour $P < 0,05$ avec un effectif de 82 d'après les tables). Cette absence de parallèlisme est en accord avec les constatations de STERN (199) et celles de NOUR-ELDIN (145).

Nous avons également recherché si l'activité tripeptidasique ne variait pas dans le même sens que l'azote aminé plasmatique et l'azote aminé urinaire. 54 déterminations simultanées de l'azote aminé plasmatique, de l'azote aminé urinaire et de l'activité tripeptidasique montrent une absence totale de correlation (coefficient r égal respectivement à 0,9 et 0,11 bien au dessous de sa valeur limite). L"azote aminé a été mesuré par la méthode de FOLIN(70). Seul SCHWARTZ (173) a trouvé chez le rat soumis à un choc hémorragique une élévation parallèle de l'activité tripeptidasique du du plasma et de l'azote aminé plasmatique.

Chez les mêmes malades la fibrinolyse a été mesurée par la méthode de RATNOFF (31). Les résultats sont également sans correlation avec ceux de l'activité triptidasique du plasma.

Nous avons enfin constaté que les thérapeutiques utilisées, hormonothérapie, drogues antimétaboliques ou cytolytiques n'avaient pas d'action constante et toujours dans le même sens sur l'activité enzymatique étudiée.

Figure 21

Tableau groupant les résultats de 72 dosages de l'activité tripeptidasique du plasma chez des malades atteints d'hémopathie en fonction de la courbe de poids. On voit que l'activité tripeptidasique du plasma est élevée surtout chez les malades ayant subi un amaigrissement important.

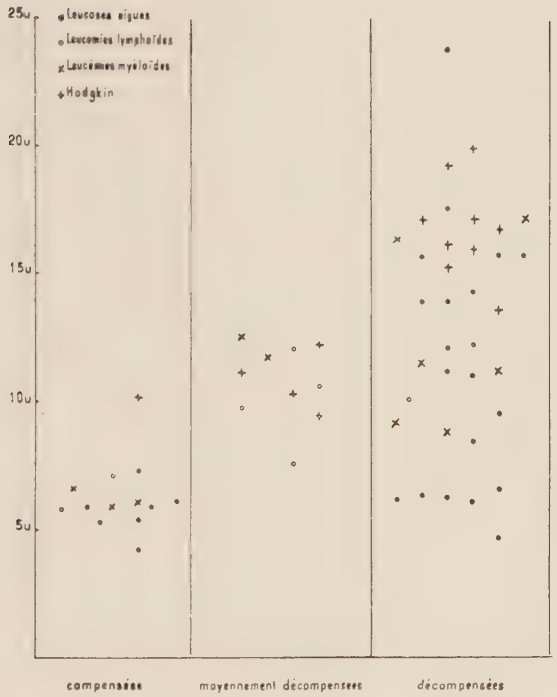


Figure 22

Tableau groupant les résultats de 56 dosages de l'activité tripeptidasique du plasma en fonction de l'évolutivité de la maladie chez des sujets atteints d'hémopathie maligne. On voit que les résultats élevés se situent surtout dans le cadre des hémopathies décompensées.

Ces résultats sont à rapprocher de ceux de SACCHETI et SALVIDIO (167) qui ont observé des modifications chez le rat des peptidases cellulaires après administration d'aminoptérine, mais très variables suivant les circonstances.

3 - Maladies hépatobiliaires

La figure 15 qui réunit les résultats suivant l'étiologie montre des chiffres élevés dans les quatre variétés de maladie étudiées, ictère grave, ictère par rétention, cirrhose éthylique et hépatite virale. Chez les cirrhotiques qui forment le groupe le plus nombreux, les résultats s'étagent de la normale à environ trois fois sa valeur. Dans les autres variétés, les résultats sont constamment élevés. L'activité tripeptidasique n'est donc pas liée à l'étiologie.

Nous avons recherché les relations pouvant exister entre l'activité enzymatique d'une part et le catabolisme azoté, la rétention biliaire et l'insuffisance hépatique d'autre part.

Le catabolisme azoté est difficile à apprécier de manière quantitative chez ces malades ; car, nous n'avons pas pu faire chez eux un bilan azoté quotidien.

La courbe de poids est difficile à interpréter, du fait de la rétention hydrique accompagnant souvent l'insuffisance hépatique. Aussi n'avons nous pu chez eux nous baser que sur des critères qualitatifs, émaciation, fonte musculaire. A cet égard, l'exemple des quatre cirrhotiques chez lesquels on a observé les chiffres les plus élevés d'activité tripeptidasique témoigne nettement de l'influence du catabolisme protidique.

Chez LE C... Paul (14, 8) on observait la réunion d'une cirrhose éthylique avec ascite, d'une pneumopathie aiguë récente et d'un délirium tremens débutant, La fièvre était élevée à 39° 5 et le malade anorexique, facteurs supplémentaires de déperdition azotée.

Ch... Lucienne (13,8 u) avait une cirrhose avec ascite importante et oedèmes et malgré cette rétention hydrique pesait 39 kilogs. On venait d'abserver chez elle une hématémèse abondante suivie d'une poussée azotémique.

Enfin, chez FL. Robert (12,3 u) et WE... André (12,5 u), on trouvait une cirrhose avec ascite et oedèmes, évolutive avec subictère et syndrome hémorragique discret. Ces deux malades pesaient respectivement 52 et 48 kilogs et avaient un aspect cachectique évident.

Nous avons recherché une liaison possible entre l'activité tripeptidasique du plasma et la rétention biliaire. En effet, FLEISHER et BUTT (67) ont noté l'élévation remarquable de cette activité au cours des rétentions biliaires et démontré l'élimination biliaire de l'enzyme. De leur côté, SCHWARTZ et MYERS (180) pensent que le foie par sa fonction biliaire est la voie d'élimination des peptidases comme celle de la phosphatase alcaline. Afin de confirmer ces données, nous avons comparé chez 13 malades des résultats couplés du dosage de la bilirubine directe et de celui de l'activité tripeptidasique du plasma.

Le coefficient de correlation calculé est significatif ($r = 0,56$, la limite pour un matériel de 13 sujets étant $r = 0,55$ pour $P < 0,05$. La rétention biliaire intervient donc probablement dans l'élévation de l'activité tripeptidasique chez les malades étudiés. C'est en partie ce qui explique l'accroissement de cette activité à la phase ictérique de l'hépatite virale et son retour à la normale à la fin de l'ictère alors que les épreuves fonctionnelles hépatiques sont encore parfois perturbées (figure 16).

Les relations avec l'insuffisance hépatique sont plus difficiles à estimer. Certes, chez les deux malades atteints d'ictère grave étudiés, l'activité tripeptidasique est élevée (14,4 et 13,5u.) Mais, en revanche, certains de nos cirrrhotiques joignent des fonctions hépatiques très perturbées à une activité tripeptidasique parfois peu élevée. Pour essayer d'approcher le problème, nous avons étudié statstiquement chez 25 malades les correlations entre l'activité tripeptidasique du plasma et plusieurs épreuves fonctionnelles hépatiques : rapport du cholestérol estérifié au cholestérol total, rapport des albumines sur les globulines, taux de prothrombine enfin. Dans ces trois cas, nous avons trouvé une absence de correlation traduite par un coefficient de correlation r non significatif égal respectivement à 0,25 , 0, 19 et 0, 15 alors que la limite de signification donnée par les tables est 0,38 pour $P < 0,05$ avec un effectif égal à 23 .

L'étude des maladies hépatiques a également confirmé le défaut d'influence probable de l'hormonothérapie cortico-surrénalienne.

4 - Maladies cardio-vasculaires

L'activité tripeptidasique chez les malades observés ne s'élève nettement que dans la période suivant immédiatement la constitution d'un infarctus du myocarde. De nombreux auteurs (187, 16, 166, 216) ont montré que le taux d'enzymes sériques variés, de rôle physiologique très différent, augmentait à cette phase toute initiale de l'évolution des nécroses myocardiques. Le plus étudié a été la transaminase oxalo-acétique. D'après les travaux de LADUE, WROBLEWSKI et KARMEN (116) cet enzyme s'élève rapidement dans le sérum dans les douze heures suivant la constitution de la nécrose et atteint sa concentration maximum aux environs de la 36éme heure. Son taux revient rapidement à la normale du 2éme au 4éme jour. Une évolution semblable a été observée pour d'autres enzymes sériques, déhydrogènase lactique et malique (216), aldolase (187), isomérase (16). Mais c'est la transaminase oxalo-acétique qui atteint les pics les plus élevés. L'activité tripeptidasique du plasma suit une évolution parallèle (figure 18). Son maximum atteint le 2éme jour est de deux à trois fois sa valeur normale.

Nous avons étudié ses relations avec l'activité de la transaminase oxalo-acétique dosée simultanément chez les mêmes malades et avec le catabolisme azoté.

L'évolution de l'activité tripeptidasique comparée à celle de la transaminase oxalo-acétique a un aspect à peu près semblable (tableau 15). Nous n'avons pas pu faire de prélèvement le jour même de l'infarctus, les malades n'étant pas en général hospitalisée dans un délai aussi bref. Mais le lendemain, l'activité tripeptidasique est constamment élevée (10, 7 u. en moyenne chez 8 malades). La transaminase est aussi élevée mais dans des proportions beaucoup plus considérables. Chez un de nos patients, elle atteint 2.000 u., soit 500 fois le chiffre normal de 40 u, alors que l'activité tripeptidasique est égale à 13, 5 u, soit deux fois et demi environ la valeur normale. Il n'y a pas de rapport constant entre les deux chiffres, puisque chez d'autres malades, une transaminase égale à trois fois la normale environ s'accompagne d'une activité tripeptidasique doublée par rapport au chiffre normal. Les deux enzymes reviennent à la normale dans les mêmes délais, quatre à cinq jours environ ; chez deux malades, on trouve des chiffres anormaux sur une durée un peu plus longue (tableau 15).

| | | 1er j | 2éme j. | 3éme j | 4éme j | 5ém j. | 6ém j. | 7ém j. | 8ém j. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOU... | ACT. TRIP. | | 13,5 | 11,8 | | 10,9 | | 8,8 | |
| | TRANSAM. | 70 | 2000<br>1600 | 1420<br>1090 | 720<br>320 | 160<br>153 | 137 | 95 | 60 |
| BRU... | ACT. TRIP. | | 11,4 | 12,5 | 11,2 | | 9,5 | | 8,5 |
| | TRANSAM. | | 117<br>180 | 180<br>180 | 161<br>122 | 96 | 93 | 70 | 59 |
| ROS... | ACT. TRIP. | | 7,5 | | 6,4 | | 5,8 | | |
| | TRANSAM. | | 99 | 60 | 20 | 30 | 15 | | |
| ELK... | ACT. TRIP. | | 8,9 | 7,6 | | 6,3 | | | |
| | TRANSAM. | | 53<br>125 | 91<br>61 | 39<br>35 | 29<br>23 | 10 | 15 | 22 |
| | ACT. TRIP. | | 10,4 | 9,3 | 8,2 | 6,1 | | 5,7 | |
| | TRANSAM. | | 460 | 240<br>180 | 73 | 61 | 46 | 28 | 32 |

Tableau 15.

EVOLUTION COMPAREE DU TAUX DES TRANSAMINASE OXALO ACETIQUE ET DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ DES MALADES DANS LES NUIT PREMIERS JOURS SJIVANT LA CONSTITUTION D'UNE NECROSE MYOCARDIQUE.

Ces deux enzymes reviennent à la normale dans le même délai de 4 à 5 jours, sauf chez les deux premiers patients où un taux élevé s'est maintenu plus longtemps.

| LAPINS | | 1 h | 2 h | 3 h | 4 h |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | Plasma pur | 11,2 | 20,6 | 29,9 | 35,3 |
| | Plasma dilué ½ | 6,3 | 10,7 | 19,5 | 22,3 |
| 60 | Plasma pur | 11,1 | 19,9 | 30,3 | 35,4 |
| | Plasma dilué ½ | 6,7 | 10,2 | 16 | 23,5 |
| 53 | Plasma pur | 10,4 | 21,7 | 30,3 | 35,8 |
| | Plasma dilué ½ | 6,9 | 10,9 | 16,6 | 22,7 |
| 123 | Plasma pur | 10,5 | 20,5 | 27,4 | 33,3 |
| 119 | Plasma pur | 10 | 19 | 27,1 | 31,5 |

Tableau 16

VARIATIONS DU POURCENTAGE D'HYDROLYSE DU SUBSTRAT (G.G.G.) AVEC LE TEMPS EN PRESENCE DE PLASMA DE LAPIN PUR OU DILUE DE MOITIE DANS LE TAMPON.

On constate que, en présence de plasma pur, le pourcentage hydrolyse est approximativement proportionnel au temps, tant que moins de 20 à 30 % du substrat n'ont pas été consommés.

Les rapports de l'activité tripeptidasique avec le catabolisme protidique sont plus difficiles à analyser. Les infarctus du myocarde s'accompagnent fréquemment dans les premiers jours d'une élévation éphémère de l'urée sanguine, habituellement rapportée à l'oligurie accompagnant le collapsus tensionnel. En fait, plusieurs conditons sont réunies pour favoriser le catabolisme azoté, la destruction tissulaire elle-même, l'immobilisation et la diminution de l'alimentation des premiers jours. BOUVRAIN, TANRET et MATHE (25) en particulier ont insisté sur ces conditions et sur l'élévation possible de l'urée sanguine en dehors de toute insuffisance rénale. Ces modifications de l'activité tripeptidasique chez les malades étudiés suivent à peu près la même chronologie que celle des conditions favorisantes du catabolisme azoté, c'est-à-dire les premiers jours. C'est un argument bien faible pour établir ou même suggérer une relation entre ces deux phénomènes. Mais ce rapport est à rapprocher de la signification générale de l'activité tripeptidasique, telle que nous la retrouvons dans d'autres domaines pathologiques et dans l'expérimentation animale.

Chez les malades observés, on a également étudié les autres perturbations biologiques habituelles au décours de l'infarctus myocardique. La vitesse de sédimentation, le taux de fibrine et l'électrophorèse des protéines plasmatiques sont modifiées secondairement, mais de manière beaucoup plus durable que les activités enzymatiques. On peut donc opposer à ce syndrome biologique de perturbation protidique différé et persistant, le syndrome biologique des modifications enzymatiques immédiat et fugace.

5 - Maladies infectieuses

L'activité tripeptidasique est élevée dans des proportions variables au cours de toutes les maladies infectieuses que nous avons étudiées.

Ses rapports avec le catabolisme azoté sont là aussi difficiles à interpréter du fait de l'absence de bilan azoté quotidien. On ne peut pas non plus se baser sur la courbe de poids, celle-ci dépendant au cours des maladies infectieuses, à la fois de la destruction tissulaire et de la rétention d'eau. On peut seulement remarquer que l'activité tripeptidasique du plasma épouse fidèlement l'évolution cyclique des maladies infectieuses de l'enfance observées. Elle est élevée au début, à la phase fébrile et éruptive des rougeoles et des varicelles, et rejoint

rapidement sa valeur normale avec la guérison de la maladie. L'activité enzymatique est donc élevée durant la période connue comme étant celle de bilan azoté négatif et normale à la convalescence, phase au contraire d'anabolisme.

Les deux maladies infectieuses ou l'activité fut trouvée la plus élevée sont les deux péritonites post abortum. Elles avaient succèdé à une nécrose utérine avec perforation et déterminaient une infection généralisée de l'abdomen particulièrement sévère.

La courbe d'activité tripeptidasique suit la plupart du temps la courbe thermique.

6 - Autres maladies.

Les sept observations de tuberculose pleuro-pulmonaire que nous avons étudiées réunissent une activité tripeptidasique élevée et une poussée évolutive de la maladie avec amaigrissement récent et extension locale des lésions bacillaires.

Au contraire, les cinq cancers étudiés étaient au stade initial de leur évolution, chez des malades en bon état général ; on trouve chez eux une activité tripeptidasique normale. De même, dans les maladies endocriniennes observées, seul le malade atteint de diabète en acidocétose possédait une activité enzymatique élevée. Les quatre maladies de Basedow étudiées ne s'accompagnaient pas d'amaigrissement.

7 - En conclusion de cette étude clinique réalisée dans des domaines pathologiques très variés, deux constatations peuvent être avancées.

La première est négative. L'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma ne peut pas être reliée à une lésion ou à une mauvaise fonction d'un organe déterminé. Ce symptôme biochimique peut se rencontrer dans beaucoup de maladies très différentes. Aucune insuffisance viscérale n'est capable d'en rendre compte.

La deuxième constatation au contraire est la relation entre activité tripeptidasique du plasma et catabolisme azoté. A ce point de vue là, on peut séparer les maladies où une étude approfondie du catabolisme protidique put être faite de celles ou on doit se baser sur un ensemble d'argum nts, et non sur une méthode de mesure pour apprécier le degré de

ce catabolisme. Les maladies rénales nous montrent à l'évidence que activité tripeptidasique du plasma et hypercatabolisme azoté sont étroitement unis. L'étude des maladies du sang vient à l'appui de cette constatation. L'observation des maladies hépatiques permet d'invoquer un facteur supplémentaire, la rétention biliaire. Les autres affections étudiées : cardiovasculaires, infectieuses et diverses offrent moins d'arguments solides pour établir la relation entre activité enzymatique et catabolisme azoté ; mais, on trouve chaque fois un lien chronologique constant entre l'élévation de l'activité plasmatique de l'enzyme et un état clinique de destruction tissulaire.

## B - DEUXIEME SECTION

## RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE

Nous avons entrepris une expérimentation chez l'animal afin de préciser les relations unissant l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté.

Une étude préalable de l'activité tripeptidasique du plasma chez le rat et le lapin normal a été faite.

On a ensuite créé chez ces animaux des conditions expérimentales d'hypercatabolisme protitique endogène et étudié les variations de l'activité tripeptidasique au cours de ces états.

Les méthodes choisies ont été le jeûne, l'abcès expériemental et l'administration de thyroxine chez le lapin, l'exposition aux rayons X chez le rat.

Ces différentes étapes de notre expérimentation vont être successivement analysées :

## 1. - ETUDE DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ LE LAPIN ET LE RAT NORMAL.

### a) Activité tripeptidasique du plasma chez le lapin normal.

Chez le lapin, qui est l'animal habituellement utilisé, on a comme cela avait été fait chez l'homme, étudié en premier la cinétique de la réaction d'hydrolyse afin de définir un mode d'expression des résultats. Si l'on observe les variations du pourcentage de substrat hydrolysé avec le temps (tableau 16) on constate que le début de l'hydrolyse se fait suivant une réaction approximativement d'ordre zéro. En effet, le substrat est hydrolysé proportionnellement au temps, aussi longtemps que l'on se trouve en présence d'un excès de substrat, dans les conditions expérimentales déjà exposées. La limite est environ de 20 à 30 % de substrat consommé. Au delà, la réaction tend vers un état d'équilibre et la proportionnalité ne s'observe plus, la vitesse d'hydrolyse s'amenuisant rapidement avec la durée. Ce phénomène est semblable à celui observé avec le plasma humain. En revanche, il est beaucoup moins net que chez l'homme lorsqu'on dilue le plasma de moitié dans le tampon.

Il est également très important de considérer que l'activité tripeptidasique du plasma de lapin est beaucoup plus élevée que celle du plasma humain. Avec la même quantité de plasma (un millilitre) et de substrat, on constate que le pourcentage de substrat hydrolysé au bout d'une heure chez le lapin, environ 10 %, est à peu près le même que celui hydrolysé chez l'homme au bout de quatre heures. La rapidité de la réaction chez le lapin a une conséquence importante, en ce sens qu'elle permet de raccourcir la durée du dosage. Nous prélevons un échantillon du mélange de réaction dans les tubes d'hydrolyse au bout de une et deux heures et traçons la droite unissant les deux points correspondants à l'origine. Le chiffre retenu, qui mesure l'activité tripeptidasique est le pourcentage d'hydrolyse du substrat au bout d'une heure, rapporté sur la droite ainsi tracée. Les chiffres obtenus au bout de une et de deux heures sont toujours suffisamment élevés pour éviter une erreur relative importante.

L'unité d'activité tripeptidasique du plasma de lapin qui a été adoptée peut donc ainsi se définir : elle correspond à l'hydrolyse d'une quantité fixe de G.G.G. (0,5 $cm^3$ de la solution 0, 25 M soit 23,625 mg). à 37° et à pH 7,8 par un $cm^3$ de plasma au bout d'une heure.

Ayant fixé un mode d'expression et une unité, nous avons mesuré l'activité tripeptidasique du plasma 83 fois chez 46 lapins normaux; La valeur moyenne est de 11, 7 u. avec un écart type égal à 1, 3 u. 95 % de la dispersion physiologique se trouvent donc compris entre 11, 7 ± 2, 6 u. soit 9 et 14, 3 u. Le coefficient de variation ou rapport de l'écart type à la moyenne est de 11, 1 %. Il est inférieur de moitié environ à celui trouvé chez l'homme par la même méthode de dosage. La dispersion physiologique de l'activité tripeptidasique du plasma est donc plus restreinte chez le lapin que chez l'homme.

L'activité tripeptidasique du sérum de lapin normal a été déterminée par FRUTON (72) en utilisant également la méthode titrimétrique de GRASSMAN et HEYDE, mais au moyen d'un substrat différent, la leucyl-glycylglycine, dont nous avons indiqué plus haut le caractère peu spécifique. Néanmoins, cet auteur a également observé une réaction d'ordre zéro et l'intensité de l'hydrolyse, qu'il trouve 5 fois plus élevé qu'avec le sérum humain, ce qui est à peu près du même ordre que nos propres constatations. Ce phénomène est également confirmé par HANSON et HASCHEN (87). Ces auteurs ont utilisé de même la leucylglycylglycine, observé une réaction d'ordre zéro et une hydrolyse élevée. Ils l'expliquent par l'impureté de la réaction étudiée ; plusieurs enzymes entreraient en jeu dont la dipeptidase. Nous n'avons pas étudié l'activité dipeptidasique du plasma de lapin ; mais, nous avons montré chez l'homme qu'elle n'intervenait que dans des conditions spéciales en présence de concentration élevée d' ion cobalt non réalisées dans la réaction d'hydrolyse effectuée.

b) Activité tripeptidasique chez le rat normal

Notre étude est beaucoup moins importante que celle effectuée chez le lapin. Le rat ne nous a servi que dans un seul de nos protocoles expérimentaux.

L'hydrolyse du substrat se fait également suivant une réaction d'ordre zéro, tant que l'on se trouve en présence d'un excès de substrat. Le pourcentage d'hydrolyse a été mesuré au bout de deux heures par la méthode titrimétrique habituelle. Chez 31 rats de souche Wistar, on a trouvé une moyenne de 13 u. avec un écart type de 1,9 soit une dispersion physiologique allant de 9,2 à 16, 8 u. et un coefficient de variation égal à 14, 6 %. La dispersion physiologique est donc intermédiaire entre celle de l'homme et

du lapin ainsi que l'intensité de l'activité plus élevée que chez l'homme, mais plus faible que chez le lapin.

L'activité tripeptidasique du sérum de rat normal a été également mesurée par SCHWARTZ et ENGEL (178) mais avec la leucylglycylglycine comme substrat. Ils ont également observé une réaction d'ordre zéro.

Chez le rat, comme chez le lapin, les conditions de prélèvement du sang doivent être très soigneuses, afin d'éviter la lyse des hématies qui fausse les résultats de dosage.

| | POURCENTAGE D'HYDROLYSE EN 2 HEURES | ECART TYPE CORRESPONDANT | COEFFICIENT DE VARIATION |
|---|---|---|---|
| HOMMES | 4,45 | 1,1 | 24,7 |
| LAPINS | 23,4 | 1,3 | 11,1 |
| RATS | 13 | 1,9 | 14,6 |

Tableau 16 bis

TABLEAU COMPARATIF DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ L'HOMME, LE LAPIN ET LE RAT, D'APRES NOS DETERMINATIONS.

## 2. - HYPERCATABOLISME PROTIDIQUE ENDOGENE ET ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA

Notre dessein a été de réaliser chez le lapin et chez le rat des états de destruction tissulaire avec hypercatabolisme protidique endogène et d'étudier dans ces conditions les variations de l'activité tripeptidasique du plasma.

Trois procédés expérimentaux ont été utilisés chez le lapin : le jeûne, la création d'abcès sous cutanés par l'essence de térebenthine et l'administration de thyroxine. Les deux dernières méthodes ont été employées seules ou associées au jeûne.

Chez le rat, on a étudié seulement les effets de l'exposition aux rayons X.

Nous allons relater successivement notre expérimentation dans ces deux groupes d'animaux en exposant dans chaque cas nos techniques d'étude, nos résultats , puis en discutant leurs relations avec le catabolisme azoté.

### A. - EXPERIMENTATION CHEZ LE LAPIN

#### Matériel et technique

- Matériel -

On a utilisé 42 lapins répartis en plusieurs séries :

- jeune seul. . . . . 11 lapins
- abcès seuls . . . . . 11 lapins
- thyroxine seule . . . . . 10 lapins
- abcès et jeûne . . . . . 5 lapins
- thyroxine et jeûne . . . . . 5 lapins.

Tous ces animaux étaient jeunes, ne dépassant pas deux ans, en bon état général, pesant de 2, 700 kg à 3, 800 kg. Avant de les utiliser, on les gardait en observation au moins huit jours en suivant la courbe de poids et en recherchant un protéinurie.

Tous les animaux perdant spontanément du poids ou chez lesquels on découvrait une protéinurie étaient éliminés. On espère ainsi avoir rejeté les animaux malades, en particulier ceux ayant une atteinte glomérulaire et exposés ainsi particulièrement à l'insuffisance rénale.

- Techniques -

Tous les animaux ont été suivis régulièrement tout au long de l'expérimentation par les épreuves suivantes, faites quotidiennement :

- pesée,
- recueil des urines de 24 heures avec dosage de l'urée urinaire par la méthode volumétrique à l'hypobromite de soude et recherche qualitative d'une protéinurie par chauffage des urines préalablement filtrées, acidifiées et saturées en chlorure de sodium, avec éventuellement dosage par la méthode du Biuret,
- dosage de l'urée sanguine par la méthode colorimétrique à l'uréase, le prélèvement de sang étant fait tous les jours à la même heure pour éviter les erreurs d'interprétation pouvant être dues au cycle journalier de l'azotémie chez le lapin (24),
- pesée par différence de la nourriture consommée,
  L'alimentation, dans les expériences où elle était permise, consistait en une nourriture synthétique équilibrée contenant 16 % de son poids en protéines.

A l'aide de ces données, poids, urée sanguine, urée urinaire de 24 heures et quantité de protéines apportée par l'alimentation, on a calculé la formation d'urée endogène quotidienne par la méthode de J. Hamburger détaillée plus haut.

L'activité tripeptidasique du plasma était mesurée avant le début de l'expérimentation, puis tous les deux ou trois jours.

On a également dans certains protocoles expérimentaux déterminé plusieurs fois au cours de l'évolution le taux de transaminase oxalo-acétique du sérum par la méthode spectrophotométrique (113).

A la fin de chaque expérience, les animaux furent sacrifiés et on procéda systématiquement à l'examen histologique des reins, des surrénales, du foie de la rate, des poumons et d'un prélèvement musculaire.

Chaque protocole expérimental a comporté une technique particulière :

- jeûne : les animaux étaient soumis au "jeûne calorique". Ils ne recevaient pas leur alimentation habituelle, mais rien d'autre que de l'eau.

- abcès : les abcès expérimentaux furent provoqués par injection sous-cutanée d'essence de térébenthine. L'injection était faite à la face antérieure du thorax, à l'abri des souillures urinaires. La quantité injectée varie avec l'expérience.

Parmi les animaux s'alimentant librement, un reçut 2 $cm_3$, cinq autres 1,5 $cm_3$ et les cinq derniers 0,5 $cm_3$ . Les cinq animaux à jeûn subirent chacun une injection de un $cm_3$.

- Thyroxine : la thyroxine utilisée fut une thyroxine synthétique présentée en ampoules injectables de un $cm_3$ contenant un milligramme de produit actif*. La dose léthale chez le lapin est d'environ 3 à 4 milligrammes par kilog et par jour.

La thyroxine fut injectée par voie sous-cutanée. Les quinze animaux en expérience, cinq à jeun, dix s'alimentant librement reçurent les doses nécessaires pour provoquer un hypercatabolisme protidique endogène. Les doses détaillées sont les suivantes :

- animaux à jeûn :

Lapin 1 - 0,0065 g. en 5 jours - poids initial - 2,950 kg.
Lapin 2 - 0,004 g. en 2 jours - poids initial - 2,700 kg
Lapin 3 - 0,006 g. en 4 jours - poids initial - 2, 600 kg.
Lapin 4 - 0,0075 g. en 7 jours - poids initial - 2,950 kg.
Lapin 5 - 0,006 g. en 4 jours - poids initial - 2,940 kg.

* - Nous remerçions les Laboratoires Roche qui nous ont fourni la thyroxine et donné toutes les indications relatives à la dose léthale et à la dose "catabolisante" chez le lapin.

- animaux s'alimentant librement :

Lapin 7 - 0,0075 g. en 13 jours - poids initial - 2,850 kg.
Lapin 8 - 0,012 g en 17 jours - poids initial - 2,720 kg.
Lapin 9 - 0,0135 g. en 18 jours - poids initial - 3,220 kg.
Lapin 10 - 0,018 g. en 21 jours - poids initial - 3,000 kg.
Lapin 11 - 0,0135 g. en 18 jours - poids initial - 3,310 kg.
Lapin 17 - 0,018 g. en 20 jours - poids initial - 2,900 kg.
Lapin 18 - 0,012 g. en 15 jours - poids initial - 2,500 kg.
Lapin 19 - 0,019 g. en 20 jours - poids initial - 2,560 kg.
Lapin 20 - 0,014 g. en 16 jours - poids initial - 2,200 kg.
Lapin 21 - 0,00775 g. en 9 jours - poids initial - 2,460 kg.

Résultats

- Résultats des expériences de jeûne isolé.

Onze animaux furent soumis au jeûne calorique en deux séries, une de cinq animaux , une de six.

La première série comporte les lapins N° 53, 30, 60, 119, et 123. Cette série se caractérise par un poids initial des animaux relativement élevé (tableau 17). La durée du jeûne varie de 25 à 47 jours. Chez tous ces lapins, l'urée sanguine et la quantité d'urée endogène formée quotidiennement suivent une évolution parallèle. Le poids décroit progressivement, les animaux mourant lorsqu'ils ont atteint environ la moitié de leur poids initial. Les courbes de poids ont une allure grossièrement linéaire. On peut calculer un coefficient de perte de poids ou perte de poids moyenne rapportée à la journée qui mesure la pente de cette droite (tableau 17) . Ce coefficient permet de comparer les rapidités d'amaigrissement respectives. L'urée sanguine reste stable ou même diminue passagèrement au début de la période de jeûne. Elle demeure à des chiffres normaux durant toute l'évolution, sauf durant la période précédant immédiatement la mort. Elle s'élève alors rapidement, atteignant des valeurs très élevèes (figures, 23, 24). L'urée urinaire des 24 heures diminue rapidement dans les trois ou quatre premiers jours de jeûne par rapport à ce qu'elle était chez l'animal s'alimentant normalement. Elle garde un taux à à peu près stable jusqu'à la fin de la période de jeûne. Elle s'accroit alors considérablement durant les derniers jours précédant la mort. L'urée endogène formée quotidiennement suit une évolution parallèle à celles de l'urée urinaire et de l'urée sanguine. Elle est à peu près stable durant toute la période de jeûne, variant entre 1 et 3 g. Elle s'élève durant les derniers jours

(figures 23, 24). On a calculé l'urée endogène formée durant l'ensemble de la période de jeûne. Cette urée provient en majeure partie des protéines musculaires. On peut ainsi calculer approximativement la quantité de muscle détruit, puisqu'on sait que 2 g. d'urée environ correspondent à 5, 2g. de protéines et à 30 g. de muscle. On en a déduit également le pourcentage de la perte de poids en muscle détruit (tableau 17). Tous ces chiffres sont évidemment très approximatifs, mais peuvent donner une idée générale de l'importance de la destruction tissulaire chez ces animaux.

On a observé la présence de traces d'albumine dans les urines chez deux des lapins (N° 30 et 119) dans la semaine précédant leur mort.

L'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma chez ces cinq lapins est à peu près comparable, sauf chez l'animal N°53. Chez les quatre lapins N) 30, 60, 119 et 123 l'activité tripeptidasique s'élève rapidement et atteint un maximum au bout d'environ trois semaines de jeûne. Sa valeur est alors à peu près le double du chiffre normal (tableau 18). Elle reste en plateau quelques jours, puis décroît progressivement, pouvant retrouver une valeur normale. Immédiatement avant la mort, elle s'élève de nouveau. Les figures 23, 24 et 25 montrent cette évolution. Chez le lapin N° 53, l'activité tripeptidasique s'est également élevée rapidement. Elle a atteint 25,3 u. au bout de trois semaines. La mort de l'animal est venue interrompre l'expérience et empêcher peut être la chute de cette activité, comme chez les animaux précédents. Afin de mesurer la rapidité d'élévation de l'activité tripeptidasique, on a calculé un coefficient d'élévation. C'est le rapport entre la différence des activités tripeptidasiques initiales et correspondant au pic maximum, et la durée en jours séparant ces deux chiffres -(tableau 18 ).

Il traduit l'augmentation quotidienne moyenne de l'activité tripeptidasique du plasma.

La deuxième série des animaux soumis au jêûne comporte les lapins N° 218, 219, 220, 223, 334, et 387. Cette série se caractérise par un poids initial des animaux plus faible que dans la première série (tableau 19). La durée du jeûne est beaucoup plus courte de 5 à 8 jours . Le poids, l'urée sanguine, l'urée urinaire des 24 heures et l'urée endogène formée quotidiennement ont en raccourci, et en plus intense la même évolution que chez les lapins de la première série. Le poids chute rapidement, les animaux mourrant avant que la diminution ait atteint la moitié du chiffre de départ.

| LAPINS | DUREE DU JEUNE (jours) | POIDS INITIAL (kg) | PERTE DE POIDS (kg) | COEF. de PERTE DE POIDS | POURCENTAGE DU POIDS INITIAL | UREE ENDOGENE FORMEE AU COURS DU JEUNE (g) | MOYENNE QUOTIDIENNE DE L'UREE ENDOGENE (g) | MUSCLE DETRUITE (g) | POURCENTAGE DE LA PERTE DE POIDS. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 53 | 25 | 2,8 | 1,33 | 0,53 | 47,5 | 35,1 | 1,4 | 527 | 39,6 |
| 30 | 37 | 3,6 | 1,85 | 0,5 | 51,4 | 44,3 | 1,2 | 665 | 35,9 |
| 60 | 38 | 3,08 | 1,52 | 0,4 | 49,3 | 45 | 1,2 | 675 | 42,1 |
| 119 | 47 | 3,74 | 2,07 | 0,44 | 55,3 | 50,7 | 1,1 | 756 | 45,2 |
| 123 | 37 | 3,2 | 1,69 | 0,45 | 52,5 | 57,2 | 1,5 | 858 | 56,8 |
| Moyenne | 37 | 3,28 | 1,69 | 0,46 | 51,5 | 46,5 | 1,3 | 696 | 43,8 |

Tableau 17

ETUDE DU JEUNE CHEZ LES ANIMAUX DE LA PREMIERE SERIE

$$\text{Le coefficient de perte de poids} = \frac{\text{perte de poids en g.}}{\text{durée en jours.}} \times \frac{1}{100}$$

Le muscle détruit correspond approximativement à 15 fois l'urée endogène formée.

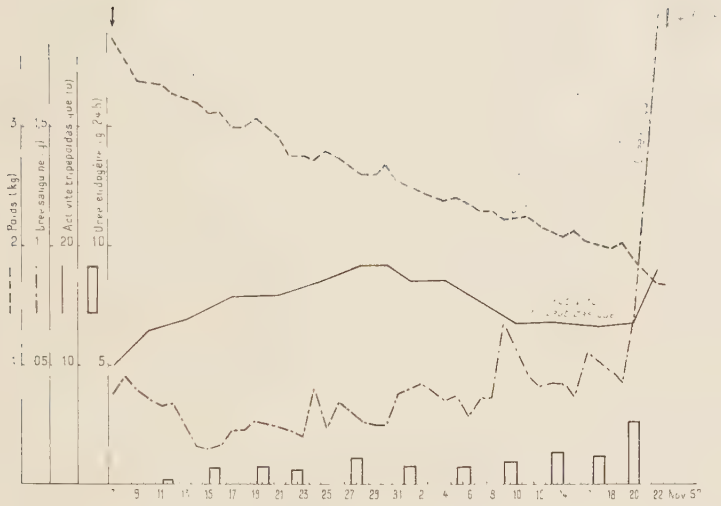

Figure 23

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (trait plein), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) chez le lapin n° 119 soumis au jeune.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement. On a pris un chiffre moyen calculé sur 3 à 4 jours suivant les cas (périodes indiquées par les flèches).

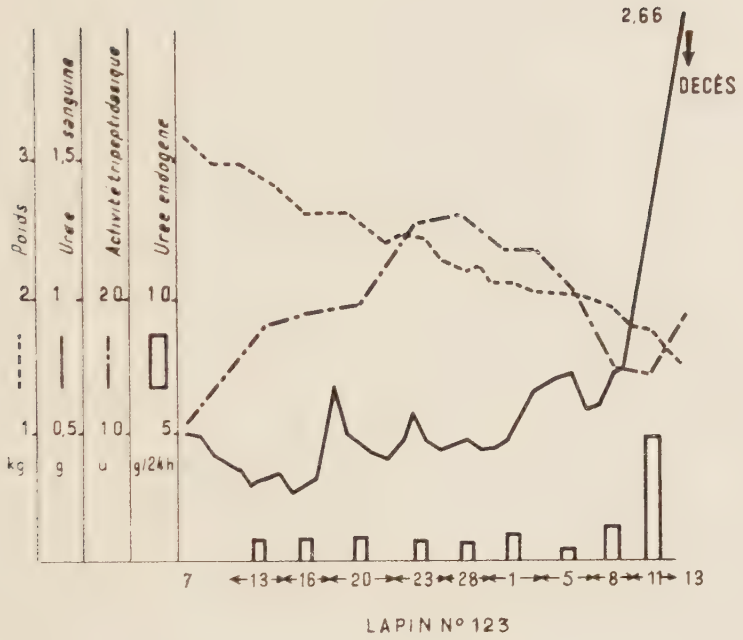


Figure 24

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (traits et points), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (trait continu) chez le lapin n° 123 soumis au jeune. Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement. On a pris un chiffre moyen calculé sur 3 à 4 jours suivant les cas (périodes indiquées par les flèches).

| LAPINS | A.T. INITIALE (u.) | A.T. MAXIMUM (u.) | DUREE ENTRE LES DEUX (jours) | COEF. ELEVATION de l' A.T. |
|---|---|---|---|---|
| 53 | 11,4 | 25,3 | 21 | 0,66 |
| 30 | 11,9 | 21,8 | 21 | 0,47 |
| 60 | 12,1 | 21,9 | 21 | 0,47 |
| 119 | 10 | 18,5 | 21 | 0,40 |
| 123 | 10,5 | 26,1 | 21 | 0,75 |
| Moyenne | 11,2 | 22,7 | 21 | 0,55 |

Tableau 18

ETUDE DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE (A.T.) AU COURS DU JEUNE CHEZ LES ANIMAUX DE LA PREMIERE SERIE.

$$\text{Coefficient (Coeff.) d'élévation de l' A.T.} = \frac{\text{A.T. Maximum - A.T. initiale}}{\text{durée entre les deux.}}$$

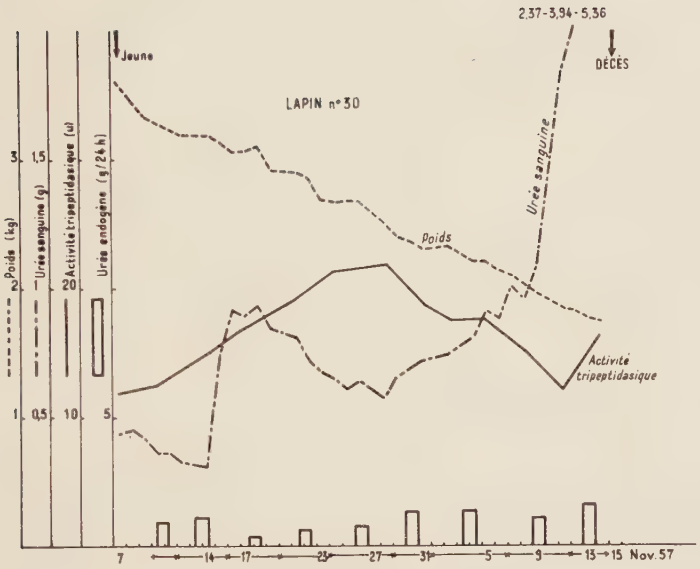


Figure 25

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (trait plein), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) chez le lapin n° 30 soumis au jeune. Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement. On a pris un chiffre moyen calculé sur 3 à 4 jours suivant les cas (périodes indiquées par les flèches).

| LAPINS | DUREE DU JEUNE (jour) | POIDS INITIAL (kg) | PERTE DE POIDS (kg.) | COEFFIC. DE PERTE DE POIDS | POURCENTAGE DU POIDS INITIAL | UREE ENDOGENE FORMEE AU COURS DU JEUNE | MOYENNE QUOTIDIENNE DE L'UREE ENDOGENE. | MUSCLE DETRUIT (g) | POURCENTAGE DE LA PERTE DE POIDS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 218 | 5 | 2,530 | 0,690 | 1,38 | 27,2 | 20,0 | 4,0 | 300 | 43,4 |
| 219 | 7 | 2,650 | 0,990 | 1,41 | 37,4 | ? | 2,9 (sur 5'jours) | ? | ? |
| 220 | 7 | 2,560 | 0,820 | 1,17 | 32,0 | ? | 3,6 (sur 3 jours) | ? | ? |
| 223 | 8 | 2,480 | 0,880 | 1,10 | 28,2 | ? | 3,2 (sur 7 jours) | ? | ? |
| 334 | 8 | 2,670 | 0,920 | 1,15 | 34,5 | 30,6 | 3,8 | 459 | 49,8 |
| 387 | 7 | 2,660 | 0,900 | 1,28 | 33,8 | 31,3 | 4,5 | 469 | 52,1 |
| Moyenne | 7 | 2,590 | 0,860 | 1,25 | 32,2 | ? | 3,66 | ? | ? |

Tableau 19.

EXPERIENCE DE JEUNE (2éme série)

On constate par rapport à la série précédente (tableau 18) un coefficient de perte de poids et une urée endogène formée quoditiennement beaucoup plus élevés.Chez 4 animaux, l'urée endogène totale n'a pas pu être calculée à cause des pertes d'urines au cours de l'expérience.

Mais le coefficient de perte de poids mesurant la pente de la courbe est beaucoup plus élevé dans cette série. L'urée sanguine ne reste normale que 2 à 3 jours, puis grimpe rapidement avant la mort. L'urée endogène quotidienne atteint dès le début des chiffres très élevés qu'elle dépasse en les doublant ou plus les jours suivants (figures 26, 27).

Une discrète protéinurie a été observée les derniers jours chez la plupart de ces animaux. Dosée par la méthode du biuret, elle ne dépasse jamais 0,40 g/ l.

L'activité tripeptidasique s'élève elle aussi rapidement, pouvant doubler sa valeur de départ en quelques jours. Son coefficient d'élévation est plus élevé que dans la premières série. (tableau 20.)

On a pu mesurer le taux de transaminase oxalo-acétique du sérum au début et à la fin de l'expérience chez les lapins 334 et 387. Les variations observées restent dans le domaine de la dispersion physiologique (tableau 20). On a estimé la normale de la transminase oxalo-écétique sérique chez le lapin à 50 u. ou moins. Nos résultats globaux chez des lapins normaux ne sont pas suffisamment nombreux pour que nous ayons pu de manière valable calculer une moyenne et un écart type. Mais ce calcul a été fait chez l'homme , par de nombreux auteurs (113, 116) qui s'accordent pour établir la normale au-dessous de 40 u. avec la méthode que nous avons employée. D'autre, part, DREYFUS J.C., SCHAPIRA G., SCHAPIRA F. et DEMOS J.(57) ont établi que le taux de transaminase oxalo-acétique sérique du lapin était légèrement plus élevé que celui de l'homme, 1,16 fois pour ces auteurs. Nous avons donc élevé dans cette proportion la limite obtenue chez l'homme.

Les 11 animaux soumis au jeûne ont été autopsiés. Les coupes histologiques ont été colorées au trichrome-vert lumière.

- L'aspect des reins est à peu près univoque chez tous, à des degrès plus ou moins grands. Les glomérules sont normaux mais congestifs. Les tubes sont dilatés ; leur épithelium est aminci, aplati contre la vitrée. Leur lumière contient parfois des cylindres d'aspect albumineux. On observe un aspect congestif très net, portant aussi bien sur la médullaire que sur la corticale, surtout au niveau des veinules.

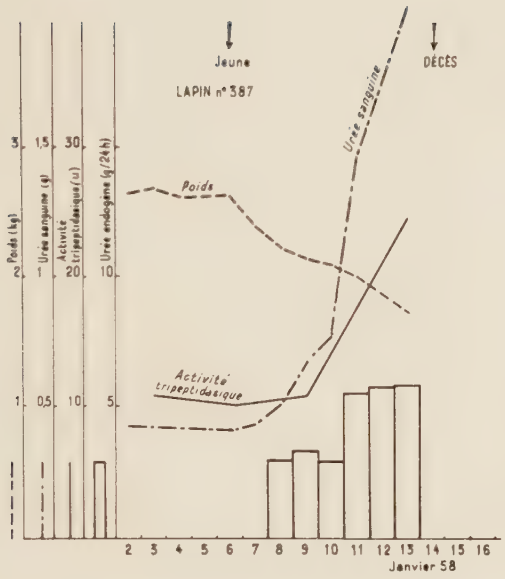


Figure 26

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (trait plein), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) chez le lapin n° 387 soumis au jeune.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement).

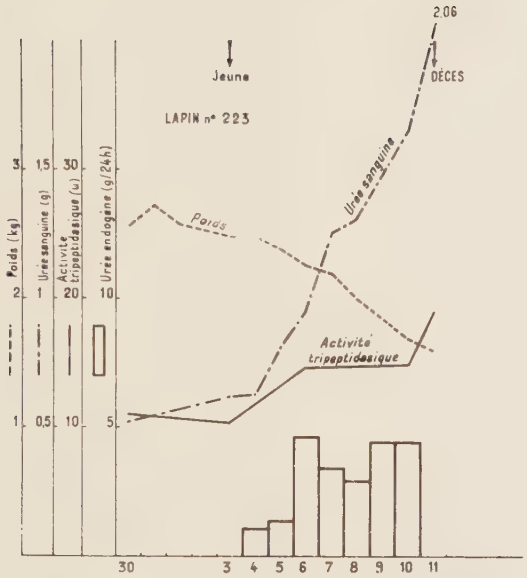


Figure 27

Courbes représentant l'évolution de l'activité triprptidasique du plasma (trait plein), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) chez le lapin n° 223 soumis au jeune.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement.

| LAPINS | A.T. INITIALE (u.) | A.T. FINALE (u.) | DUREE ENTRE LES DEUX (jours). | COEFFICIENT ELEVATION | S.G.O.T. INITIALE | S.G.O.T. FINALE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 218 | 9,6 | 16,4 | 3 | 2,3 | | |
| 219 | 11,3 | 18 | 7 | 0,96 | | |
| 220 | 10,2 | 15,7 | 7 | 0,79 | | |
| 223 | 10,4 | 18,9 | 8 | 1,1 | | |
| 334 | 11,4 | 17,6 | 7 | 0,88 | 19,2 | 12,8 |
| 387 | 10,4 | 24,9 | 7 | 2,07 | 21,6 | 30,6 |
| Moyenne | 10,5 | 18,6 | 5,3 | 1,35 | | |

Tableau 20

RELATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE (A.T.) ET DE LA TRANSAMINASE OXALOACETIQUE (S.G.O.T.)
AU COURS DE LA DEUXIEME SERIE DE JEUNE

L'image que nous venons de décrire est surout très nette chez les lapins N° 30, 60, 119, 387 et 123. Les reins des animaux N° 53, 219, 220, 221, 223, et 334 se rapprochent plus de l'image de reins normaux.

- Le foie a un aspect congestif avec dilatation vasculaire chez les lapins N° 123, 53, 220. Il est strictement normal chez les autres. On n'a pas en particulier observé d'image de stéatose.
- La rate est habituellement normale, parfois très congestive (lapin 334)
- Les poumons sont toujours normaux, les surrénales également.
- Résultats des abcès expériementaux

Sur les 15 animaux chez lesquels un abcès à l'essence de térébentine fut créé, 11 d'entre eux gardèrent une alimentation libre, variable d'un animal à l'autre, tandis que 6 furent privés de nourriture.

- Abcès et régime libre.

Les lapins porteurs d'un abcès et s'alimentant librement évoluèrent un peu différemment suivant l'importance de l'injection d'essence de térébenthine effectuée. Cinq reçurent une petite dose de 0, 5 $cm_3$, cinq autres une dose plus élevée de 1, 5 $cm_3$, le dernier la dose importante de 2 $cm_3$.

La première série comporte les animaux chez lesquels on a injecté 0,5 $cm_3$ d'essence de térébenthine. Ce sont les lapins N° 151, 299, 308, 309 et 310.

On observe chez ces animaux la constitution rapide d'un petit absès sous-cutané. La courbe de poids subit peu de modification ; on observe cependant une chute de poids légère durant les cinq premiers jours suivant la création de l'abcès. Le poids reprend ensuite sa valeur initiale. La température des animaux déterminée quotidiennement est restée pratiquement normale. L'urée sanguine n'a pas varié de manière anormale (figure 23). Si on calcule le bilan azoté quotidien, en faisant une moyenne sur les cinq jours précédent l'injection du produit caustique et sur les cinq jours le suivant, on s'aperçoit que si ce bilan reste positif , le gain azoté n'en diminue pas moins dans des proportions notables (tableau 21).

L'activité tripeptidasique s'élève à la suite de la création de l'abcès de façon peu marquée, dépassant peu la limite supérieure de la normale (tableau 21). Elle diminue de nouveau en quelques jours.

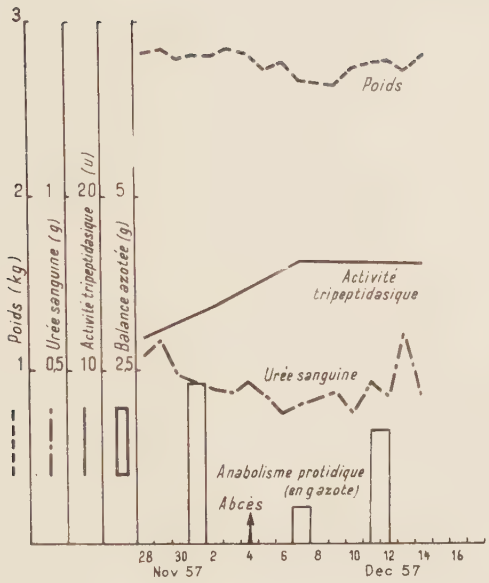


Figure 28

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (trait plein), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) du lapin n° 151 chez lequel a été créé un abcès expérimental par injection sous-cutanée de 0,5 cm3 d'essence de térébenthine. Cet animal s'alimente librement. Les colonnes situées au bas de la figure indiquent le bilan azoté en grammes d'azote par 24 heures. Le bilan reste positif au cours de l'évolution.

| LAPINS | DUREE DE LA CHUTE DE POIDS (j.) | PERTE DE POIDS (g) | COEFFICIENT PERTE DE POIDS | BILAN AZOTE AVANT l"INJECTION (g) | BILAN AZOTE APRES l'INJECTION (g) | A.T. AVANT l'INJECTION | A.T. APRES l'INJECTION |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 151 | 5 | 110 | 0,22 | + 1,93 | + 1,35 | 13,5 | 14,1 |
| 299 | 5 | 180 | 0,36 | + 2,3 | + 0,5 | 13,7 | 16,3 |
| 308 | 5 | 110 | 0,22 | + 2,4 | + 1,1 | 13,5 | 17,1 |
| 309 | 5 | 20 | 0,04 | + 2,9 | + 1,0 | 12,5 | 15,6 |
| 310 | 5 | 100 | 0,20 | + 3,2 | + 1,6 | 13 | 14,4 |
| Moyenne | 5 | 104 | 0,21 | + 2,55 | + 1,11 | 13,2 | 15,5 |

Tableau 21

EXPERIENCE D'ABCES (0,5 $cm_3$ d'essence de térébenthine) CHEZ DES ANIMAUX SE NOURRISSANT LIBREMENT.

On constate une petite perte de poids, une diminution nette du gain azoté quotidien et parallèlement une élévation minime de l'activité tripeptidasique du plasma. Les bilans azotés faits avant et après l'injection sont une moyenne quotidienne calculée sur cinq jours.

La deuxième série comporte les animaux se nourrissant librement, chez lesquels on a injecté 1, 5 $cm_3$ d'essence de térébonthine. Ce sont les lapins N° 12, 13, 14, 15 et 16.

On a également observé chez ces animaux la constitution d'un abcès plus volumineux que dans la série précédente, mais toujours collecté. La courbe de poids diminue franchement les deux premiers jours, puis se redresse. Ce n'est que chez le lapin N° 16 qu'elle conserve une allure constamment décroissante jusqu'à la fin de l'expérience. Chez les quatre premiers animaux, l'urée sanguine resta constamment normale autour de 0, 50 g. Chez le lapin N° 16, elle s'élevé discrètement à la fin de l'expérience, restant en plateau entre 0,70 et 0, 90 g. Chez les cinq animaux, on observe les deux ou trois premiers jours suivant la création de l'abcès un catabolisme protidique endogène net, que mesure l'urée endogène formée quotidiennement. Elle peut atteindre 2 g. (figure 29). Chez le lapin N° 16, cet hypercatabolisme se poursuit ultérieurement, expliquant la chute persistante du poids (figure 30) . De faibles quantités d'albumine furent trouvées dans les urines de cet animal à la fin de l'évolution.

L'activité tripeptidasique chez ces animaux s'élève rapidement dès la création de l'abcès et atteint son maximum entre le 3éme et le 8 éme jour. Elle diminue par la suite et retourne à la normale (figure 29). Le lapin n° 16 offre un aspect un peu particulier. L'activité tripeptidasique continue à croître chez cet animal jusqu'à la fin de l'évolution, dépassant le double de sa valeur initiale. (figure 30).

On a pu doser chez ces cinq lapins la transaminase oxalo-acétique du sérum au début, puis trois fois au cours de l'évolution. Elle resta constamment dans les limites de la normale.

Les résultats de cette série sont consignés dans le tableau 22.

Chez un seul animal, le lapin N° 97, on a injecté 2 $cm_3$ d'essence de térébenthine. Le poids de l'animal a rapidement diminué dès le lendemain de l'injection et a suivi une courbe rapidement décroissante. La mort est survenue au bout de six jours. L'urée sanguine est restée stable les premiers jours, puis s'est élevée la veille de la mort. L'animal, chez lequel le bilan azoté était positif, avant la création de l'abcès, est passé en phase catabolique, comme le montrent les chiffres d'urée endogène formée quotidiennement.

(tableau 22). Une discrète protéinurie fut trouvée les derniers jours. L'activité tripeptidasique égale à 12, 1 u. avant l'abcès atteint 20, 4 u. en trois jours.

Dans cette série de 11 lapins porteurs d'un abcès et s'alimentant librement, on a fait l'autopsie de 6 animaux, ceux ayant reçu les doses les plus fortes d'essence de térébenthine : 1, 5 $cm_3$ et 2 $cm_3$.

Chez tous, les reins sont congestifs, les glomérules sont normaux. Les tubes sont dans l'ensemble également normaux, parfois discrètement dilatés. On y voit de rares cylindres albumineux. L'interstitium est normal.

Le foie est congestif avec vasodilatation des capillaires sinusoïdes, qui sont remplis d'hématies.

Les surrénales sont normales.

Les poumons sont le siège de petits foyers localisés de cellules inflammatoires juxtabronchiques. Chez le lapin N° 97 qui a reçu 2 $cm_3$ d'essence de térébenthine et est mort rapidement, un véritable aspect bronchopneumonique est réalisé.

- Abcès et jeûne

Chez cinq lapins (N°165,91, 332, 358 et 221) on a créé un abcès par injection de un $cm_3$ d'essence de térébenthine (N°91, 332, 358 et 221) ou de 2 $cm_3$ (N° 165) après une période de jeûne de 6 jours (N°165) ou 7 jours (N°91, 332, 358, 221). Le jeûne fut poursuivi durant toute l'évolution.

On doit distinguer deux phases dans l'évolution de ces animaux, celle du jeûne seul, puis celle d'abcès associé au jeûne. La première phase est semblable à nos expériences précédentes de ~~é~~jeûne. Le poids chute plus ou moins intensément, le coefficient de perte de poids moyen calculé étant intermédiaire entre ceux de nos deux séries de jeûnes isolés. L'urée sanguine reste à peu près stable. L'urée endogène formée quotidiennement demeure à peu près aux mêmes chiffres, 2,15 g. en moyenne. L'activité tripeptidasique s'élève progressivement. Dès la création de l'abcès, le poids chute plus rapidement et l'urée endogène formée quotidiennement augmente, atteignant une moyenne journalière de 4, 21 g. L'urée sanguine s'élève uniquement dans la période immédiatement prémortem. On trouve aux même dates une discrète protéinurie chez ces animaux. De même, l'activité tripeptidasique du plasma s'élève brusquement de manière considérable et poursuit cette augmentation jusqu'à la mort de l'animal. C'est au cours de ces expériences que les chiffres les plus élevés ont

| LAPINS | DUREE DE LA CHUTE DE POIDS (g) | PERTE DE POIDS (g) | COEFFICIENT DE PERTE DE POIDS (g) | UREE ENDOGENE FORME DURANT LA PERTE DE POIDS (g) | A.T. INITIALE (u) | A.T. MAXIMUM (u) | POURCENTAGE D'ELEVATION DE L'A.T (%) | S.G.O.T. INITIALE (u) | S.G.O.T FINALE. (u) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12 | 2 | 260 | 1,3 | 5,6 | 10 | 20,1 | 101 | 35 | 5,5 |
| 13 | 2 | 250 | 1,25 | 4,0 | 10,9 | 18,4 | 68,8 | 24 | 10,5 |
| 14 | 2 | 180 | 0,9 | 6,0 | 11,4 | 18,6 | 63,1 | 27 | 24,5 |
| 15 | 2 | 400 | 2 | 3,4 | 10,8 | 21,3 | 97,2 | 37,5 | 18 |
| 16 | 15 | 730 | 0,5 | 11,8 | 9,3 | 21,2 | 127,9 | 37 | 27 |
| 97 | 4 | 250 | 0,62 | 6,6 | 12,1 | 20,4 | 68,6 | | |

Tableau 22

ABCES ET REGIME LIBRE CHEZ LES ANIMAUX AYANT RECU 1,5 cm3 OU 2cm3 D'ESSENCE DE TEREBENTHINE

L'activité tripeptidasique du plasma s'élève nettement pouvant dépasser le double du chiffre initial. La transaminase oxaloacétique sérique reste dans les limites de la normale.

été atteints, jusqu'à 30 u. chez le lapin N° 332. Cette évolution en deux temps est bien visible sur les figures 31, 32, 33, concernant les lapins N° 332, 221 et 358. Les résultats globaux intéressant les cinq animaux sont consignés sur le tableau 23.

La transaminase oxalo-acétique sérique est toujours restée dans les limites de la normale chaque fois qu'elle a été déterminée (tableau 24).

L'autopsie de ces cinq animaux a été faite. Tous les viscères prélevés sont très congestifs.

Les reins montrent une congestion intense particulièrement nette à la jonction cortico-médullaire. Les glomérules restent normaux mais également congestifs. Des cylindres albumineux ont été observés dans les lumières tubulaires.

Le foie a également un aspect très congestif.

Les surrénales sont normales.

Les poumons sont le siège de petits foyers juxtabronchiques de cellules inflammatoires.

La rate est le siège de multiples zones nécrotiques.

- Résultats des expériences comportant l'administration de thyroxine.

On a administré de la thyroxine chez dix animaux, les cinq premiers se nourrissant, les cinq autres restant à jeûn.

- Thyroxine et régime libre

Cette série intéresse les lapins N° 7, 8, 9, 10, 11, 17, 18, 19, 20, et 21. Chez ces animaux, la courbe de poids décroît durant toute l'évolution, d'autant plus rapidement et intensément que la dose de thyroxine est plus importante. Lors de leurs décès, ces animaux ont souvent atteint la moitié de leur poids initial. L'urée sanguine reste stable durant la majeure partie de l'expérience, puis s'élève rapidement juste avant la mort, atteignant des taux très élevés (figures 34, 35). Le bilan azoté peut resté positif durant les périodes où la dose de thyroxine injectée ne suffit pas à créer un état d'hypercatabolisme protidique ; il existe en effet pour chaque animal une dose minima efficace, que l'on n'obtient souvent que par tatonnements. Mais dès que la posologie nécessaire est atteinte, le catabolisme protidique s'accroît, et l'urée endogène formée quotidiennement augmente rapidement.

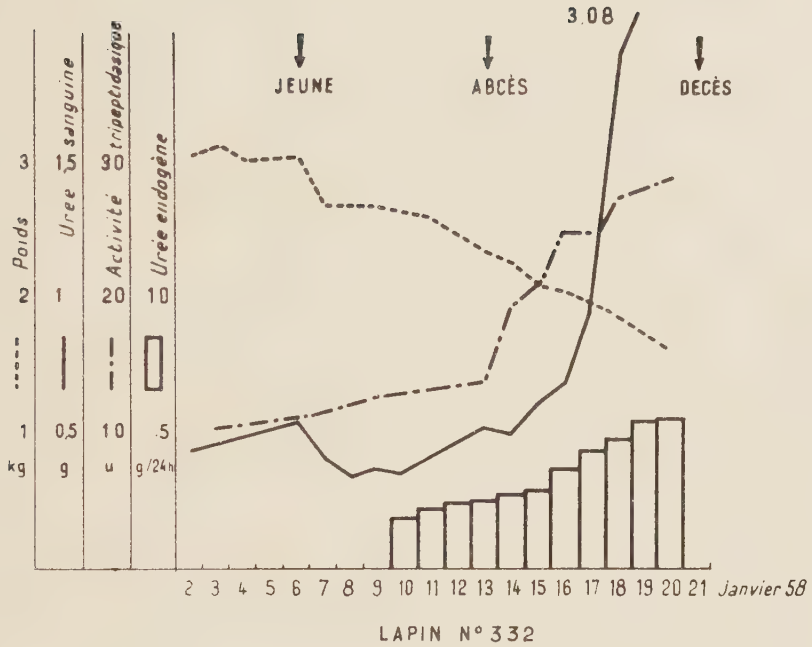


Figure 31

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (traits et points), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (trait continu) du lapin n° 332 soumis au jeune chez lequel a été créé un abcès expérimental par injection sous-cutanée de 1 cm3 d'essence de térébenthine.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement.

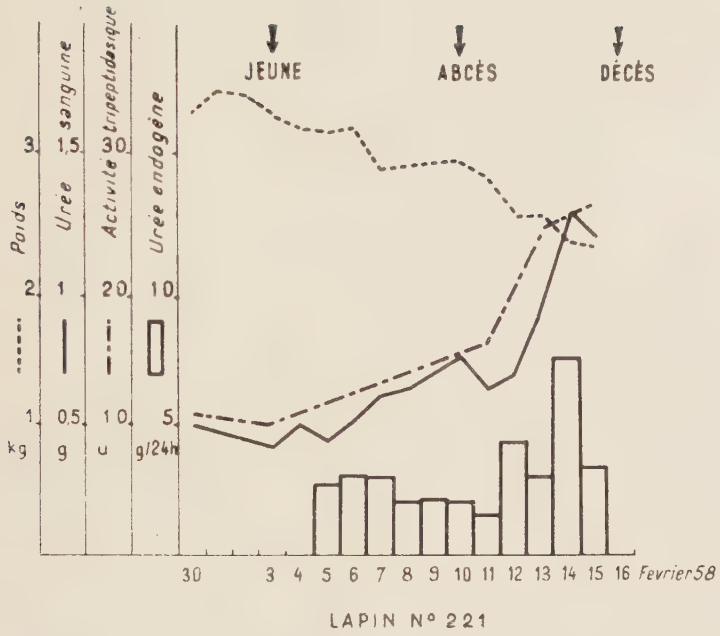


Figure 32

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (traits et points), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (trait continu) du lapin n° 221 soumis au jeune chez lequel a été créé un abcès expérimental par injection sous-cutanée de 1 cm3 d'essence de térébenthine.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement.

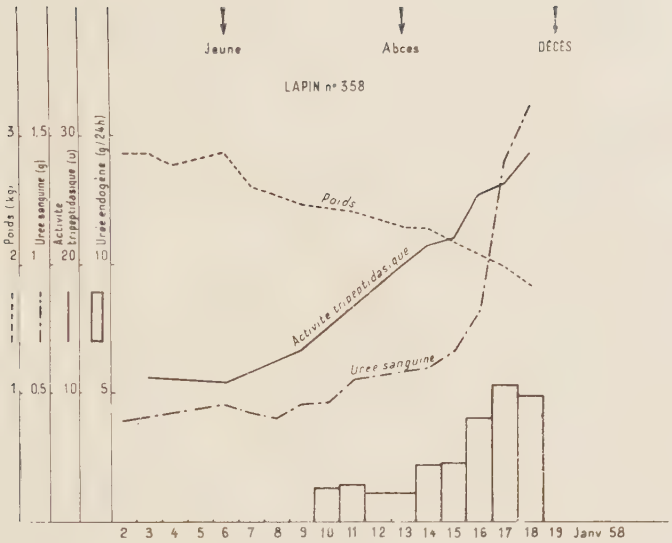


Figure 33

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (trait continu), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) du lapin n° 358 soumis au jeune, chez lequel a été créé un abcès expérimental par injection sous-cutanée de 1 cm3 d'essence de térébenthine.
Les colonnes situées en bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement.

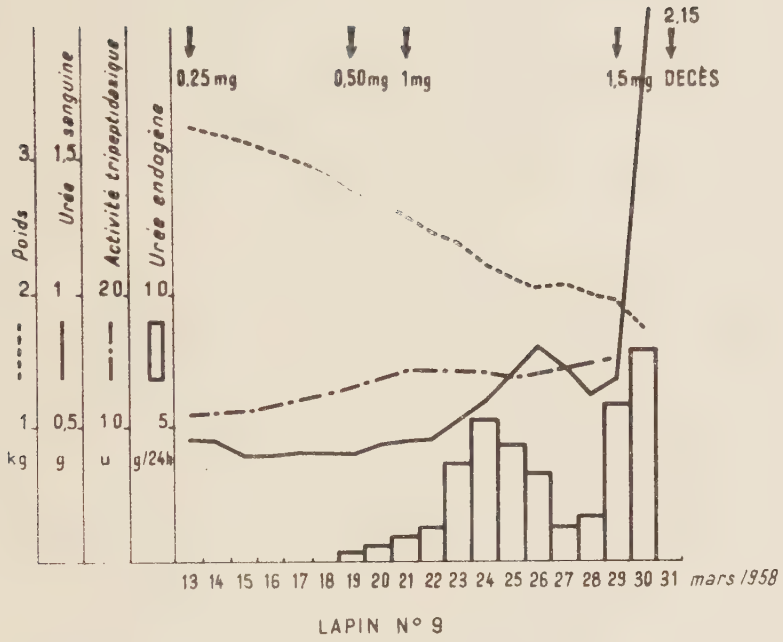


Figure 34

Courbes représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (traits et points), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (trait continu) chez le lapin n° 9 auquel on administre quotidiennement de la thyroxine en injections sous-cutanées aux doses indiquées dans le haut de la figure. Cet animal s'alimente librement.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement.

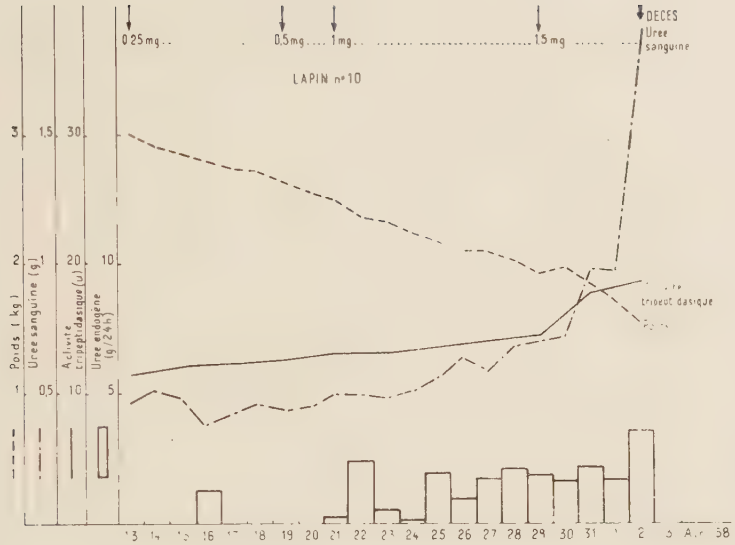


Figure 35

Courbe représentant l'évolution de l'activité tripeptidasique du plasma (trait plein), du poids (trait discontinu) et de l'urée sanguine (traits et points) chez le lapin n° 10 auquel on administre quotidiennement de la thyroxine en injections sous-cutanées aux doses indiquées dans le haut de la figure. Cet animal s'alimente librement.
Les colonnes situées au bas de la figure indiquent l'urée endogène formée quotidiennement.

| LAPINS | JEUNE | | | | | | JEUNE + ABCES | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DUREE TOTALE | PERTE DE POIDS (g) | COEFFICIENT PERTE DE POIDS (g) | UREE ENDOGENE g / j. | A.T. INITIALE & FINALE | COEFF.ELEV. A.T. | DUREE TOTALE | PERTE DE POIDS (g) | COEFFICIENT PERTE DE POIDS(g) | UREE ENDOGENE / j. | A.T. INITIALE & FINALE | COEFF. ELEV. A.T. |
| 91 | 7 | 600 | 0,86 | 2,25 | 11,15<br>15,7 | 0,65 | 2 | 360 | 1,80 | 3,03 | 15,7<br>21,6 | 2,45 |
| 332 | 7 | 680 | 0,97 | 2,26 | 11,5<br>14,65 | 0,45 | 7 | 940 | 1,34 | 4,42 | 14,65<br>29,65 | 1,57 |
| 165 | 6 | 610 | 1,01 | 2,06 | 11,2<br>13,35 | 0,45 | 4 | 310 | 0,77 | 5,59 | 13,35<br>22,25 | 4,45 |
| 358 | 7 | 580 | 0,83 | 1,66 | 10,7<br>19,85 | 1,3 | 5 | 460 | 0,92 | 3,08 | 19,85<br>28,6 | 1,75 |
| 221 | 7 | 231 | 0,77 | 2,52 | 10,05<br>15,3 | 0,60 | 5 | 610 | 1,22 | 4,94 | 15,3<br>26,3 | 2,2 |
| Moyenne | | | 0,89 | 2,13 | | 0,69 | | | 1,21 | 4,21 | | 2,48 |

Tableau 23

Coefficient de perte de poids = $\frac{\text{Perte de poids en g}}{\text{durée en jours}} \times \frac{1}{100}$ A.T. = activité tripeptidasique.

Coefficient d'élévation de l'A.T. = $\frac{\text{A.T. finale} - \text{A.T. initiale}}{\text{durée en jours.}}$

Ce tableau montre la différence entre la rapidité d'élévation de l'activité tripeptidasique durant la phase de jeûne et durant celle suivant la création d'un abcès par la térébenthine. Il montre également l'intensité de beaucoup supérieure du catabolisme protidique durant la deuxième période.

| LAPINS | S.G.O.T. INITIALE | S.G.O.T. A LA FIN DU JEUNE SEUL | S.G.O.T. APRES JEUNE ET ABCES |
|---|---|---|---|
| 91 | 25,8 | 10,5 | 34,5 |
| 332 | 25,2 | 22,3 | 16,5 |
| 358 | 19,8 | 12,9 | 8,3 |

Tableau 24

VARIATIONS DE LA TRANSAMINASE OXALOACETIQUE DU SERUM (S.G.O.T.) CHEZ TROIS DES LAPINS SOUMIS AU JEUNE, PUIS A UN ABCES.

Le taux de transaminase reste constamment dans limites de la normale.

On n'a pas trouvé de protéinurie notable chez ces animaux.

L'activité tripeptidasique du plasma se modifie peu chez ces animaux. On constate que dans les cas où elle augmente de manière nette, dépassant la limite supérieure de la normale, les animaux correspondants ne se nourrissent pas ou peu, l'administration de la drogue retentissant sur leur appétit. La comparaison avec les animaux à jeûn montre alors que l'élévation de l'activité tripeptidasique est à peu près semblable. Chez les animaux au contraire continuant à s'alimenter correctement, l'activité tripeptidasique du plasma ne varie pratiquement pas et reste toujours dans les limites de la dispersion physiologique. On constate donc que lorsqu'un seul facteur varie, c'est-à-dire l'administration de thyroxine, à l'exclusion de l'alimentation, l'activité tripeptidasique du plasma n'est pas modifiée.

La transaminase oxalo-acétique sérique mesurée chez cinq lapins sur dix plusieurs fois au cours de l'évolution augmente à la fin de l'expérience, dépassant nettement la limite supérieure physiologique chez quatre animaux sur cinq. Les résultats globaux concernant ces dix lapins sont consignés sur le tableau 25.

- Thyroxine et jeûne

Cette série intéresse les lapins N° 1, 2, 3, 4 et 5. Un jeûne préalable de quatre jours fut institué chez ces animaux ; puis on leur administra de la thyroxine. Durant les premiers jours du jeûne seul, l'évolution est semblable à celle observée dans des expériences identiques. Le poids diminue ; l'urée sanguine et l'urée endogène formées quotidiennement restent stables. L'activité tripeptidasique reste sensiblement la même ; on a vu dans les expériences de jeûne qu'elle ne s'élevait franchement qu'après un certain délai.

Dans la deuxième phase du jeûne associé à l'administration de thyroxine, le poids chute plus intensément et l'urée endogène formée qutidiennement double environ sa valeur. L'urée sanguine s'élève juste avant la mort. Cette période est caractérisée par un catabolisme protidique considérable. Il apparait une protéinurie les derniers jours. L'activité tripeptidasique du plasma se modifie peu. Elle dépasse à peine la limite supérieure de la normale ; les valeurs atteintes sont celles que l'on a pu observer au bout de la même durée chez les animaux soumis au jeûne seul (tableau 26).

| LAPINS | DUREE DE L'EXPERIENCE (jours) | QUANTITE DE THYROXINE mg x j | POIDS INITIAL (kg) | PERTE DE POIDS (kg) | POURCENT. DU POIDS INITIAL | COEFF. DE PERTE DE POIDS | A.T. INITIALE ET FINALE | COEFFICIENT ELEVATION A.T. | UREE ENDOGENE (g/j) | S.G.O.T. INITIALE (u) | S.G.O.T. FINALE (u) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7 | 12 | 0,6 x 12 | 2,850 | 1,210 | 42,5 | 1 | 11,8<br>18,3 | 0,54 | 3,04 | 19 | 102 |
| 8 | 16 | 0,7 x 16 | 2,720 | 0,970 | 35,7 | 0,61 | 12,1<br>18,4 | 0,40 | ? | 35,5 | 208 |
| 9 | 17 | 0,9 x 17 | 3,220 | 1,470 | 45,6 | 0,81 | 11,1<br>15,2 | 0,26 | 1,42 | 54,5 | 53 |
| 10 | 20 | 0,9 x 20 | 3,000 | 1,440 | 48 | 0,72 | 11,5<br>18,8 | 0,36 | ? | 54 | 112 |
| 11 | 16 | 0,75 x 16 | 3,310 | 1,260 | 38,1 | 0,78 | 12,1 | 0,20 | ? | 15 | 165 |
| 17 | 20 | 0,9 x 20 | 2,900 | 1,530 | 53 | 0,76 | 9,8<br>14,6 | 0,24 | 0,42 | | |
| 18 | 15 | 0,8 x 15 | 2,500 | 0,970 | 39 | 0,65 | 13,2<br>13,2 | 0 | 0,55 | | |
| 19 | 20 | 0,9 x 20 | 2,560 | 1,230 | 48 | 0,61 | 11,9<br>14 | 0,15 | 0,41 | | |
| 20 | 16 | 0,9 x16 | 2,200 | 1,110 | 51 | 0,69 | 10,4<br>13,5 | 0,19 | 1,3 | | |
| 21 | 9 | 0,9 x 9 | 2,460 | 1,180 | 48 | 1,31 | 9,3<br>14,8 | 0,61 | 3,5 | | |
| Moyenne | 16 | 0,52 x 16 | 2,770 | 1,26 | 44,7 | 0,79 | | 0,29 | | | |

Tableau 25

THYROXINE ET REGIME LIBRE

La moyenne de l'urée endogène quotidienne calculée sur toute la durée de l'expérience n'a pu être déterminée que chez sept animaux, des incidents de recueil des urines étant survenus chez les trois autres.
La quantité de thyroxine indiquée en mg/j est une moyenne - L'activité tripeptidasique du plasma s'élève dans de faibles proportions. - La transaminase sérique oxalo-acétique (S.G.O.T.) atteint des taux franchement pathologiques chez quatre animaux sur cinq.

On a fait l'autopsie des quinze animaux soumis à l'administration de thyroxine. Les aspects observés sont à peu près semblables qu'il y ait eu jeûne ou non.

Les reins ont des glomérules normaux, souvent congestifs. Les tubes sont normaux et contiennent de rares cylindres albumineux. Il est habituel de constater une dilatation veineuse; L'interstitium est normal.

Le foie est en règle très congestif.

Surrénales, rate et poumons sont normaux.

L'aspect histologique des prélèvements musculaires est également normal. Il n'y a pas de vacuolisation, ni de dégénérescence des fibres.

## 3. - INTERPRETATION DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nos protocoles expérimentaux peuvent être séparés en deux groupes, ceux s'accompagnant d'une élévation de l'activité tripeptidasique du plasma et ceux ne déterminant aucune modification de cette activité. Le premier groupe comporte les expériences de jeûne et d'abcès. Le deuxième groupe réunit les expériences d'administration de thyroxine. Dans chacun de ces groupes, il est indispensable de comparer les variations de l'activité tripeptidasique du plasma et celles du catabolisme azoté.

### - Expériences de jeûne

Le catabolisme azoté au cours du jeûne est bien connu depuis les travaux de BENEDICT (15), Ch. RICHET (155), TERROINE (203) et plus récemment les expériences de l'Université de Minnesota réalisés par KEYS et son équipe (114). Nos résultats sont en accord complet avec ceux de ces auteurs : le poids des animaux décroit progressivement, l'animal mourant lorsqu'il a perdu la moitié de son poids initial. Le poids de départ est ainsi un bon critère permettant de prévoir en partie la durée du jeûne. C'est ce qui explique probablement la différence d'évolution entre les deux séries étudiées. Notre première série (tableau 17) comportant des lapins de poids relativement élevé a duré notablement plus que la deuxième (tableau 19) comportant des lapins de poids inférieur. L'azote urinaire décroît au début du jeûne, et reste à un taux stable correspondant au besoin minimum de l'organisme en protéines. Elle ne s'élève qu'à la période premortem, en même temps que l'urée sanguine.

| LAPINS | JEUNE | | | | | | JEUNE + THYROXINE | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DUREE (j) | POIDS INITIAL (kg) | PERTE DE POIDS (kg) | COEFFICI. DE PERTE DE POIDS | UREE ENDOGENE g/ j. | A.T. INITIALE & FINALE | DUREE (j) | THYROXINE DOSE TO-TALE (mg) | PERTE DE POIDS (kg) | COEFFIC. DE PERTE DE POIDS | UREE ENDOGEN. g/j. | A.T. INITIALE & FINALE |
| 1 | 4 | 2,930 | 0,510 | 1,27 | 3,31 | 11,7<br>11,9 | 4 | 6,5 | 0,710 | 1,75 | 5,99 | 11,9<br>16,8 |
| 2 | 4 | 2,700 | 0,550 | 1,37 | 3,24 | 10,5<br>11,1 | 1 | 4 | 0,200 | 2 | 5,48 | 11,1<br>7 |
| 3 | 4 | 2,520 | 0,370 | 0,92 | 2,54 | 11,4<br>11,5 | 3 | 6 | 0,370 | 1,23 | 6,84 | 11,5<br>12,2 |
| 4 | 4 | 2,990 | 0,370 | 0,92 | 1,49 | 11,8<br>12 | 6 | 7,5 | 0,690 | 1,1 | 2,35 | 12<br>13,8 |
| 5 | 4 | 2,940 | 0,460 | 1,15 | 3,44 | 10,5<br>11 | 3 | 6 | 0,490 | 1,63 | 5,68 | 11,<br>13,5 |
| Moyenne | 4 | 2,830 | 0,450 | 1,12 | 2,72 | | 3,4 | 5 | 0,480 | 1,54 | 5,3 | |

Tableau 26

THYROXINE ET JEUNE

Le coefficient de perte de poids et surtout l'urée endogène formée quotidiennement sont beaucoup plus élevés durant la période où on administre de la thyroxine. L'activité tripeptidasique du plasma se modifie très peu, d'une manière semblable aux expériences de jeune seul.

On a recherché les relations pouvant unir au cours de ces expériences de jeûne, les modifications de l'activité tripeptidasique du plasma avec l'insuffisance rénale, les variations des autres activités enzymatiques et l'intensité du catabolisme azoté.

- Activité tripeptidasique du plasma et insuffisance rénale du jeûne

L'insuffisance rénale n'apparait qu'à la phase terminale ; elle a été retrouvée par tous les auteurs, mais interprétée différemment.

On s'est demandé, si , à ce stade, l'insuffisance rénale n'est pas liée à des lésions organiques dues à la dénutrition. M. LAMY, M. LAMOTTE et S. LAMOTTE-BARILLON (117) décrivant dans leur ouvrage sur la dénutrition des lésions rénales de deux types : une "néphropathie vasomotrice" avec vasodilatation et augmentation de la perméabilité des capillaires glomérulaires expliquant cette protéinurie discrète que nous avons constatée chez nos animaux, et également une "néphrose tubulaire". D'autres auteurs (210) n'ont pas observé ces lésions. Chez les lapins en expérience, on trouvait le même aspect congestif glomérulaire, mais aucune lésion apparamment responsable d'une insuffisance rénale.

Il semble plutôt qu'interviennent des modifications fonctionnelles des reins On a chez les lapins observés calculé de manière quotidienne la clearance de l'urée rapportée aux 24 heures. Cette clearance est constamment diminuée par rapport à celle d'un lapin normal. Elle varie en moyenne de 1 à 3 $cm_3$, alors que la clearance déterminée chez des animaux témoins dépasse toujours ces chiffres. Cette dépression de la cléarance de l'urée est habituelle au cours des régimes hypoprotidiques et a déjà été observée chez l'homme et chez l'animal. Elle est rapportée à des variations de la clearance glomérulaire. Mais cette diminution de la clearance de l'urée , qui existe tout au cours du jeûne, est insuffisante pour expliquer l'élévation uréique terminale. Seule l'intensité accrue du catabolisme protidique peut en rendre compte. A cette période, en effet, les protéines subviennent en dernière réserve aux besoins caloriques. Il en résulte un apport considérablement accru de déchets azotés. WHIPPLE (224) explique en partie cet hypercatabolisme par la greffe d'infections terminales, pneumonie interstitielle en particulier, que nous n'avons pas retrouvée à l' autopsie chez nos animaux.

L'état anatomique des reins, et même leur fonction excrétrice de l'urée varient donc peu au cours de l'évolution du jeûne. Les modifications de l'activité tripeptidasique du plasma ne sont donc pas liées à"l'insuffisance rénale du jeûne" qui reste un phénomène peu marqué et surtout terminal.

- Activité tripeptidasique du plasma et autres activités enzymatiques au au cours du jeûne

Le retentissement du jeûne sur les activités enzymatiques a été étudié, mais jamais en ce qui concerne les peptidases. BENDITT (13) a observé chez des rats soumis au jeûne une diminution de toutes les activités étudiées, activité peptique du suc gastrique, activité phosphatàsique rénale et activité de l'acide succinique déhydrogénase du foie. H. BENARD et A. GAJDOS (12) dans leur ouvrage sur les fonctions du foie signalent la diminution des activités enzymatiques de cet organe au cours de la carence protéique. J. VERNE (214) a confirmé ces notions par ses études histochimiques. POLLACK et HALPERN (152) ont retrouvé les mêmes phénomènes.

L'activité tripeptidasique du plasma est donc singulière, comparée aux autres activités enzymatiques, puisque loin de décroître, elle s'élève au cours du jeûne. Ce comportement particulier s'oppose aussi à celui des autres protéines plasmatiques, qui voient leur concentration plasmatique diminuer quelles que soient leur fonction au cours du jeûne (114). L'interprétation chez quatre animaux de notre première série de la chute secondaire d'activité de l'enzyme est plus difficile. On peut penser qu'au bout d'une certaine durée de jeûne, la carence protidique est telle qu'elle retentit sur la formation de l'enzyme. On enregistre cependant une nouvelle élévation de l'activité enzymatique immédiatement premortem. Il n'en reste pas moins ce fait paradoxal : l'augmentation d'une activité enzymatique due à un enzyme de constitution protidique au cours du jeûne. Cela suggère déjà le rôle particulier de cet enzyme dans les phénomène métaboliques se déroulant durant le jeûne. Force est donc de réunir le catabolisme du jeûne et l'activité tripeptidasique du plasma.

- Activité tripeptidasique du plasma et catabolisme azoté

On a voulu voir si une relation grossièrement quantitative pouvait unir l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté. Dans ce dessein, on a comparé les valeurs du coefficient d'élévation de l'activité tripeptidasique d'une part à celles du coefficient de perte de poids et à celles de l'urée endogène formée quotidiennement. Ce coefficient d'élévation de l'activité tripeptidasique (K.a.t.) peut être défini par la formule :

$$- K.\ a.\ t. = \frac{A.T.2. - A.T.1.}{d}$$

où A.T.2. est l'activité tripeptidasique maximum
A.T.1 est l'activité tripeptidasique initiale
d est la durée en jours séparant ces deux valeurs.

Ce coefficient traduit la rapididté et l'intensité avec lesquelles s'élève l'activité tripeptidasique.

Le coefficient de perte de poids (K. p.) peut être défini par la formule :

$$- K.\ p. = \frac{P2 - P1}{d} \times \frac{1}{100}$$

où P2 est le poids final en grammes
P1 est le poids initial en grammes.
d est la durée séparant ces deux valeurs, identique à celle du coefficient précédent.

Ce coefficient mesure le degré de la perte de poids.

L'urée endogène formée quotidiennement est la moyenne journalière calculée sur la même durée.

On a calculé les coefficients de correlation statistiques* r1 et r2 unissant le coefficient d'élévation de l'activité tripeptidasique à celui de perte de poids d'une part, et à l'urée endogène quotidienne d'autre part. On trouve r1 = 0,75 et r2 = 0,81.

La limite donnée par les tables pour un échantillon égal à 11 est égale à 0,73. Nous avons donc une probabilité d'au moins 99 % pour qu'il existe une correlation entre les éléments étudiés.

- Expérience d'abcès

Au cours des expériences d'abcès seul, on observe toujours immédiatement après la création de l'abcès soit une période franchement catabolique, soit une diminution nette de l'épargne azotée. Cet accroissement du catabolisme protidique semble en rapport d'une part avec l'abcès lui-même et ses conséquences locales et générales, d'autre part avec la chute de l'appétit qui l'accompagne constamment. Il en résulte une chute passagère de poids, l'augmentation de

* Le mode de calcul et l'intérêt de ces coefficients sont commentés en appendice.

l'azote urinaire et parfois l'apparition d'une balance azotée négative. Ces phénomènes durent de 2 à 5 jours ; puis l'animal reprend du poids, de nouveau en période anábolique. Ces modifications métaboliques sont donc de courte durée. L'abcès continue à évoluer localement, alors qu'elles sont corrigées. Seul, chez deux animaux, on observa un catabolisme protidique plus intense et prolongé, en rapport chez l'un avec l'importance de la dose d'essence de térébenthine injectée.

Les relations entre ces phénomènes cataboliques et l'élévations de l'activité tripeptidasique du plasma sont de plusieurs ordres, chronologiques d'une part, grossièrement quantitatives de l'autre.

Les deux phénomènes n'évoluent pas tout à fait simultanément. L'activité tripeptidasique du plasma s'élève franchement avec un peu de retard sur la phase catabolique et reste élevée alors que l'animal reprend du poids. Puis, elle diminue et revient à la normale avec un décalage net par rapport au catabolisme azoté (figures 28, 29). Les deux lapins (N° 97 et 16) chez lesquels on observe un hypercatabolisme protidique persistant permettent de constater d'une manière parallèle une élévation progressive et persistante de l'activité tripeptidasique du plasma (figure 30). Là également, l'augmentation franche de l'activité enzymatique a quelques jours de retard sur l'apparition de la phase catabolique.

La mise en évidence d'une relation quantitative entre catabolisme azoté et activité tripeptidasique du plasma est plus difficile. On peut cependant constater un parallèlisme de ces données si on sépare les observations en trois groupes : chez les cinq animaux ayant reçu 0, 5 cm3 d'essence de térébenthine, on n'observa pas de phase franchement catabolique, mais seulement une diminution nette de l'épargne azotée et une chute de poids minime et passagère. Parallèlement, l'activité tripeptidasique du plasma s'éleva très peu, dépassant seulement légèrement la limite supérieure de la normale (tableau 21). Chez quatre des lapins ayant reçu 1, 5 cm3 d'essence de térébenthine (N° 12, 13, 14, 15) la chute de poids est plus marquée ; la balance azotée devient négative, comme le montre le calcul de l'urée engoène formée. L'activité tripeptidasique du plasma chez ces animaux s'élève beaucoup plus nettement que dans la série précédente, pouvant doubler le chiffre de départ (tableau 22). Chez le lapin

N° 97 et chez le lapin N° 16, le catobolisme protidique est plus prolongé et plus intense marqué par les chiffres les plus élevés d'urée endogène formée. L'activité tripeptidasique du plasma s'élève très rapidement chez le lapin N° 97, passant de 12,1 U. à 20, 4 u. en 3 jours. Chez le lapin N° 16, elle reste à un niveau élevé et continue à s'accroître en même temps que l'animal maigrit.

Les expériences d'abcès et de jeûne sont une confirmation des relations étroites unissant catabolisme azoté et activité tripeptidasique du plasma. Le tableau N° 23 permet de s'en rendre compte. Durant la phase de jeûne seul, on constate une élévation de l'activité tripeptidasique modérée, allant de pair avec une perte de poids et une formation d'urée endogène relativement faibles. Au cours de la deuxième période de jeûne associé à l'abcès, on observe, en revanche, une élévation rapide et importante de l'activité tripeptidasique parallèlement à une chute de poids et une formation d'urée endogène accrues. Les figures 31 et 32 montrent l'évolution de ces phénomènes chez les lapins N° 332 et 221.

A notre connaissance, nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'études concernant les activité peptidasiques au coufs des infections expériementales. Nos expériences peuvent cependant être rapprochées de celles de ZAMECNIK, STEPHENSON et COPE (229) qui observèrent à la suite de brulures expérimentales une élévation importante de l'activité tripeptidasique dans le sérum et la lymphe drainant la surface lésée. Ces conditions se rapprochent par la destruction tissulaire locale de celles où nous nous sommes placés mais ces travaux n'ont pas comporté d'étude du catabolisme azoté. Notre étude semble donc être la première établissant un net parallélisme entre l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme des états infectieux.

- Expériences d'administration de thyroxine

Chez les quinze animaux étudiés, qu'ils soient à jeûn ou se nourrissent, le catabolisme azoté ne fait pas de doute, Le poids diminue rapidement. L'urée endogène formée qutidiennement peut atteindre des taux considérables (tableaux 25 et 26). Tout celà est en accord avec ce que l'on sait du rôle catabolisant de la thyroxine. En revanche, l'activité tripeptidasique se modifie dans de très faibles proportions. Elle reste habituellement dans les limites de la

dispersion physiologique ; elle dépasse de peu la limite supérieure de la normale chez quelques-uns seulement des animaux. Dans ce dernier cas, on constate que l'administration de thyroxine s'accompagne d'une perte de l'appétit chez ces animaux, et que les chiffres observés sont semblables à ceux constatés chez les animaux à jeûn. On peut donc en conclure que l'administration de thyroxine élève considérablement le catabolisme azoté, mais laisse inchangé le taux de l'activité tripeptidasique du plasma.

HASCHEN (94) dans un travail tout récent effectué chez le rat aboutit à des conclusions analogues. Il ne constate aucune modification de l'activité tripeptidasique du plasma, lorsque ces animaux sont soumis à l'administration de thyroxine ou inversement de méthylthiouracile. Il est intéressant de rapprocher ce fait des constatations de nombreux auteurs qui ont montré l'effet inhibiteur de la thyroxine sur différents systèmes fermentaires, l'acétylphosphatase (90), la déhydrase de l'acide l-glutamique (36), la cystéine désulfhydrase, la sérine déhydrase et la threonine déhydrase (100), la transméthylase homocystéine bétaïne (91). Mais cette action inhibitrice n'est pas commune à tous les enzymes, puisque la thyroxine n'a , en particulier, aucune action sur l'asparagine acide glutamique transaminase(100).

b - Expérimentation chez le rat

On a, chez cet animal, provoqué un état d'hypercatabolisme protidique expérimental par l'exposition aux rayons X et étudié les variations concomittantes de l'activité tripeptidasique du plasma.

. Technique.

On a utilisé des rats appartenant à un groupe homogène de souche Wistar. Ils ont été irradiés avec les constantes physiques suivantes : 220 Kv, 12 m A, filtre de 1mm Cu, 2 mm Al, distance de 50 cm. Les animaux en expérience ont été divisés en deux séries, auxquelles on a administré en une fois les doses respectives de 600 r et 400 r. Les rats témoins ont été soumis à des saignées de volume identique à celles effectuées sur les rats irradiés.

On a mesuré l'activité tripeptidasique du plasma dans les deux séries les jours suivant l'irradiation.

• Résultats

L'activité tripeptidasique moyenne du plasma est diminuée chez les rats irradiés durant la période étudiée de dix jours suivant l'exposition aux rayons X (figure 36). Dans la série des animaux ayant reçu 600 r. (tableau 27), la chute de l'activité enzymatique apparait le cinquième jour et se maintient jusqu'au neuvième jour où s'arrête notre étude. Une détermination supplémentaire faite le 28 éme jour montre qu'à cette date l'activité tripeptidasique est revenue à la normale. Dans la série des animaux ayant reçu 400 r. (tableau 28), la diminution observée est légèrement moins marquée, mais plus précoce, trouvée dès le troisième jour. Elle s'atténue ensuite, pour réapparaître à la fin de la période étudiée. L'irradiation s'accompagne chez ces animaux d'un catabolisme protidique accru, comme en témoigne la chute passagère du poids.

Ces résultats ont été rapportés dans une étude préalable fait en collaboration avec G. MATHE et G. RICHET (136).

Interprétation de ces résultats

La différence observée entre rats témoins et rats irradiés étant relativement faible, on en a recherché la signification statistique selon la méthode de STUDENT et FISHER ( calcul de la probabilité de signification de différence de deux séries par le "test t", en admettant une valeur significative pour $p < 0,05$). Les tableaux 27 et 28 rendent compte de cette étude, montrant que la diminution de l'activité tripeptidasique est statistiquement valable, lorsqu'elle atteint ses chiffres les plus élevés.

La diminution observée de l'activité tripeptidasique du plasma ne semble pas liée à une action inhibitrice directe des rayons X sur l'enzyme circulant, semblable à celle démontrée par DALE (48) sur des enzymes purifiés in vitro, en particulier sur les peptidases. On sait qu'à l'inverse, l'irradiation de l'animal entier influence de façon variable les différents enzymes, certains d'entre eux voyant leur activité s'accroître sous l'effet de changements dans leur synthèse induits par les rayons X (58,120). La diminution observée dans notre expérimentation peut être rapportée à un phénomène de cet ordre ; en effet, elle est retardée, demandant pour s'établir un délai d'au moins trois jours ; elle est passagère, n'étant plus retrouvée 28 jours après l'irradiation.

| JOURS / RATS | 0 - 1 | 3 | 5 | 7 - 8 - 9 | 28 |
|---|---|---|---|---|---|
| RATS TEMOINS | 13 (22) | 13 (9) | 11,8 (11) | 12,5 (12) | 11,9 (8) |
| RATS 600 r | 12,6 (16) | 10,7 (5) | 7,7 (19) | 8,3 (7) | 13,7 (8) |
| $P < 0,05$ | - | - | + | + | - |

Tableau 27

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ LES RATS AYANT RECU LA DOSE DE 600 r ET LES RATS TEMOINS. LES CHIFFRES ENTRE PARENTHESES INDIQUENT LE NOMBRE D'ANIMAUX GRACE AUXQUELS A ETE CALCULEE LA MOYENNE INDIQUEE. LA DIFFERENCE ENTRE LES MOYENNES EST SIGNIFICATIVE DU 5 éme AU 9 éme JOUR.

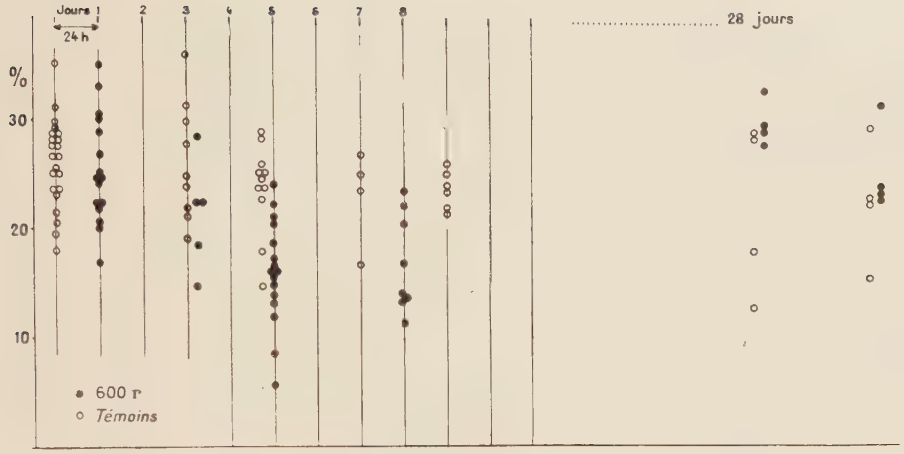


Figure 36

Figure représentant les variations de l'activité tripeptidasique du plasma chez les rats ayant reçu une dose de rayons X de 600 r, et chez des rats témoins.
L'activité enzymatique est, sur cette figure, exprimée en pourcentage d'hydrolyse de substrat au bout de quatre heures et non en unités habituelles.

| RATS \ JOURS | 2 - 3 | 3 - 6 - 7 | 9 - 10 |
|---|---|---|---|
| RATS TEMOINS | 13 (9) | 11,7 (15) | 13 (8) |
| RATS 400 r | 9,8 (9) | 10,7 (14) | 9,7 (13) |
| $P < 0,05$ | + | - | + |

Tableau 28

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA CHEZ LES RATS AYANT RECU LA DOSE DE 400 r ET LES RATS TEMOINS. LES CHIFFRES ENTRE PARENTHESES INDIQUENT LE NOMBRE D'ANIMAUX GRACE AUXQUELS A ETE CALCULEE LA MOYENNE INDIQUEE. LA DIFFERENCE ENTRE LA MOYENNE EST SIGNIFICATIVE LE 2 et 3 éme JOUR, PUIS LE 9 et 10 éme JOUR.

Durant la même période, le catabolisme protidique s'accroît, du fait de la destruction tissulaire déterminée par les rayons X, ce qui a été confirmé par de nombreux travaux (14). On a ici un deuxième exemple avec l'administration de thyroxine, dans lequel il n'y a pas parallèlement hypercatabolisme azoté et augmentation de l'activité tripeptidasique du plasma.

L'expérimentation dont on vient d'exposer les résultats permet de comprendre quelques aspects du catabolisme protidique, encore non étudiés.

On peut en conclure que toutes les conditions expérimentales d'hypercatabolisme protidique endogène ne déterminent pas une élévation de l'activité tripeptidasique du plasma. Le jeûne et l'abcès à l'essence de térébenthine augmentent considérablement cette activité tripeptidasique du plasma. Dans les expériences de jeûne et d'abcès, une relation nette se dégage, très grossièrement quantitative entre catabolisme azoté et activité tripeptidasique.

# TROISIEME PARTIE

## DISCUSSION CONCERNANT LES RESULTATS DE NOS RECHERCHES

On a montré dans les chapitres précédents que l'activité tripeptidasique du plasma existe à l'état normal chez l'homme et l'animal et s'élève dans certaines circonstances pathologiques ou expérimentales. Des relations importantes ont été trouvées en pathologie entre le catabolisme azoté et l'activité tripeptidasique. L'expérimentation a confirmé les liaisons unissant ces deux phénomènes, mais a permis également de constater que tous les états d'hypercatabolisme protidiques ne s'accompagnaient pas d'une augmentation de l'activité tripeptidasique du plasma.

Ces données soulèvent le problème de la signification de l'activité tripeptidasique du plasma à l'état normal et en pathologie et celui de la place de l'aminotripeptidase dans les processus physiopathologiques du catabolisme protidique.

Dans ce dernier chapitre, nous nous proposons de montrer quelle contribution apporte nos résultats à la discussion ouverte sur ces sujets.

Pour cela, nous exposerons successivement :

- L'historique des recherches concernant l'aminotripeptidase ;
- L'état actuel de nos connaissances sur son origine, son excrétion et son rôle physiologique chez l'homme ;
- Les hypothèses pouvant expliquer l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma en pathologie ;
- Et enfin, comment on peut concevoir à l'issue de ce travail la place de l'aminotripeptidase dans les phénomènes de catabolisme protidique.

A./ Historique des recherches concernant l'aminotripeptidase

L'activité tripeptidasique du plasma, comme toutes les activités enzymatiques du plasma ou du sérum, est liée à la présence de l'enzyme en quantité infime. C'est pour cela que l'on ne dose jamais un enzyme directement, mais que l'on teste son activité. On estime que celle-ci est en rapport direct avec sa concentration. L'isolement de L'enzyme lui-même est en général très complexe, réclame une masse importante de tissus à partir de laquelle se fait l'extraction. La connaissance de la tripeptidase est passée par ces deux étapes. PINKUSSOHN (150) en 1913, et HEDIN (95) en 1919 démontrèrent les premiers la possibilité pour les sérums animaux de scinder les peptones. Cette découverte fut exploitée et amplifiée par les biochimistes allemands. A l'aide de substrats polypeptidiques variés obtenus par synthèse, GRASSMANN et HEYDE (81, 82), ABDERHALDEN et HANSON (1, 2) constatèrent que les sérums des différents animaux, aussi bien que de l'homme, possédaient de nombreuses activités peptidasiques. GRASSMANN et HEYDE (82) en particulier mirent en évidence un pouvoir tripeptidasique du sérum en utilisant la l-leucyl-glycylglycine et la diglycylglycine comme substrats. Les mêmes auteurs observèrent que cette activité enzymatique, si elle est très répandue, varie grandement d'une espèce animale à l'autre. Les progrès de l'analyse biochimique permirent bientôt l'extraction des peptidases des tissus qui en sont riches. Ainsi, la tripeptidase fut extraite et purifiée à partir des hématies de chevaux par ADAMS, DAVIS et SMITH (6) et du thymus de veau par FRUTON (76). Possédant l'enzyme purifié, on put étudier avec soin sa spécificité et le classer dans la catégorie des amino-exopeptidases.

Au cours de ces dernières années, l'aminotripeptidase a été extraite ou mise en évidence dans la plupart des tissus humains et animaux, hématies (6, 209), leucocytes (66, 199), thymus (76), muscles cardiaques,utérins et squelettiques (189), poumons (72, 49), intestin (9, 108, 192), reins (17), foie (195), peau (72) ; on a également extrait l'enzyme ou sinon observé un pouvoir tripeptidasique dans la plupart des humeurs : la bile (180), la lymphe (229), le sperme (130, 205), le liquide synovial (232). Grâce à ces travaux et à d'autres, on a cons-

taté que cet enzyme était également extrêmement répandu dans les différentes espèces animales. Il a été isolé, à des concentrations différentes des tissus de nombreux animaux, le chien (193), le lapin (189), le cheval (209), le veau (76), le porc (9), le rat (173). On le trouve même dans certains micro-organismes, levures (109) et bactéries (133). L'aminotripeptidase est donc un enzyme ubiquitaire présent dans la plupart des tissus. On peut même ajouter que comme la grande majorité des enzymes des animaux supérieurs, on peut le considérer comme constitutif, faisant partie du protoplasma même des cellules.

## B./ Etat actuel de nos connaissances sur son origine, son excrétion et son rôle physiologique chez l'homme

### 1. - Origine

S'il est bien établi que l'aminotripeptidase est présent dans beaucoup de tissus, on ne sait pas clairement quelles sont les cellules qui sont à l'origine de sa présence dans le plasma. On a évidemment surtout pensé aux éléments figurés du sang. Pour FRUTON (72), ce sont les leucocytes qui seraient la source de l'enzyme. Cet auteur frappé par les analogies des tripeptidases extraites des différents tissus et des humeurs, en ce qui concerne leurs spécificités, leurs pH, leurs activateurs et inhibiteurs pense qu'il s'agit d'un seul et même enzyme provenant des cellules lymphoïdes, dont on connaît la présence dans la plupart des tissus. Cette hypothèse est renforcée par les travaux de HOLMAN, WHITE et FRUTON (99) qui ont montré que l'injection d'A.C.T.H. ou de stéroïdes cortico-surrénaux entraine un accroissement du taux des peptidases sériques chez la souris. Ces auteurs rapprochent ce phénomène de l'accélération par les hormones cortico-surrénaliennes de la vitesse de "turn-over" du tissu lymphoïde. Ces constatations sont en désaccord avec nos résultats concernant les néphrotiques chez lesquels la thérapeutique par l'A.C.T.H. ou la cortisone ne détermine pas l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma. SCHWARTZ (175, 176) et SMITH (189)

ont abouti expérimentalement à des conclusions identiques aux nôtres. SMITH, CARTWRIGHT, TYLER et WINTROBE (193) ont conclu à partir d'expériences d'hémolyse par la phénylhydrazine chez le chien que l'aminotripeptidase sérique provenait des hématies, dont la destruction physiologique assurerait le renouvellement du sérum en enzyme. Mais si l'hémolyse aiguë accroît toujours l'activité tripeptidasique comme en témoignent nos nombreux résultats au cours des anuries hémolytiques, les maladies hémolytiques chronique ne déterminent pas forcément une élévation de cette activité, comme SMITH (193) et nous-mêmes l'avons constaté. Ces affections s'accompagnent pourtant d'une diminution notable de la durée de vie des hématies et devrait donc accroître le taux de l'activité enzymatique du plasma. En fait, une hémolyse discrète comme cela a été montré grâce aux séances de rein artificiel n'élève que passagèrement l'activité tripeptidasique du plasma. L'augmentation de cet enzyme doit être surtout nette au moment des poussées hémolytiques de ces anémies chroniques.

2. - Excrétion

Si l'origine de l'activité tripeptidasique du plasma est mal connue, il en est de même en ce qui concerne l'excrétion de l'enzyme. SCHWARTZ et MYERS (180) pensent, à la suite d'observations effectuées chez des rats néphrectomisés des deux côtés que les reins ne constituent pas une voie d'excrétion des peptidases, du moins appréciable. Ils concluent, en revanche, que le foie réalise la voie de destruction et d'élimination de ces enzymes ; l'activité tripeptidasique en effet, diminue après passage dans l'aire splanchnique et le foie. Celà est en accord avec les constatations de FLEISHER et BUTT (67) qui observent une activité enzymatique élevée dans les ictères par rétention, et avec nos propres résultats. A l'inverse, HANSON (89) pense que l'enzyme est surtout éliminé par les reins et très peu par le foie, celà à la suite de dosages chez le lapin dans l'aorte, les veines rénales et la veine cave au-dessus et en-dessous des veines rénales.

3. - Rôle physiologique

Le rôle physiologique de l'aminotripeptidase est très peu connu. Son pouvoir chimique d'hydrolyse d'un tripeptide suggère son rôle dans les processus du catabolisme protidique. Mais, la glycylglycylglycine est un tripeptide très particulier, dont on ne sait même pas s'il existe à l'état physiologique chez l'homme. En fait, on a vu que la spécificité de l'enzyme était un peu plus élargie et concernaît toute une série de tripeptides, dont certains sont probablement des étapes de la dégradation des protéines. DAVIS et SMITH (51) ont même montré que certains dipeptides pouvaient servir de substrat à cette activité enzymatique. A l'opposé, HILL et SMITH (97) se sont servis de l'aminotripeptidase pour étudier la chaine terminale aminée de certaines protéines, comme l'insuline et la cortico-trophine. L'enzyme a donc un pouvoir de clivage sur la protéine entière. Le pouvoir catabolisant de l'aminotripeptidase semble donc très étendu.

FRUTON (74) pense également que les peptidases joueraient un rôle dans la biosynthèse des liens peptidiques. En faveur de cette hypothèse, ELLIS et coll. (60) ont montré que les peptidases ont une concentration deux à huit fois plus élevée dans les réticulocytes, qui sont capables de réaliser la synthèse de l'hémoglobine, que dans les érythrocytes qui ont perdu cette propriété.

C./ Hypothèses pouvant expliquer l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma

L'élévation d'une activité enzymatique du plasma peut être logiquement reliée à quatre causes essentielles :

- Une augmentation de la biosynthèse de l'enzyme par les cellules ;
- Une rétention de l'enzyme dans le plasma ;
- Une production nouvelle par des cellules néoformées ;
- Une lyse cellulaire accrue.

a/ Une synthèse accrue de l'enzyme par les cellules qui en sont riches peut expliquer un passage plus important de cet enzyme dans le plasma, l'activité plasmatique étant alors le reflet de la production cellulaire.

Les expériences de jeûne sont particulièrement instructives à cet égard. Alors que toutes les activités enzymatiques décroissent au cours du jeûne, seule l'activité tripeptidasique s'élève. C'est qu'elle se différencie nettement de toutes les autres activités enzymatiques. On peut en conclure que seule une biosynthèse différenciée est capable d'expliquer ce sort singulier et non une destruction tissulaire qui affecterait dans le même sens de nombreux enzymes. Plusieurs auteurs ont réalisé des états exempts de destruction tissulaire et s'accompagnant d'une élévation de l'activité de l'enzyme. HANSON et HASCHEN (88) en apportant au rat un régime riche en protéines voient s'accroître l'activité peptidasique du sérum. SCHWARTZ (173) obtient le même effet, par l'anoxie.

Afin d'étudier les conditions de cette biosynthèse nous avons recherché dans une expérimentation isolée le caractère adaptatif possible de l'amino-tripeptidase. On sait, en effet, que si la plupart des enzymes sont préformés dans l'organisme, certains voient leur concentration augmenter en présence d'un apport important de substrat. Ce phénomène, appelé induction enzymatique, a été initialement mis en évidence chez les bactéries par MONOD (140) mais d'autres chercheurs (115) l'ont également constaté pour certains enzymes chez les animaux supérieurs. Nous avons, chez deux lapins, injecté tous les jours pendant 7 jours dans la veine marginale de l'oreille une solution isotonique de diglycylglycine (G.G.G.) contenant 0,945 g. de G.G.G. et 0,0292 g. de chlorure de sodium pour 20 ml d'eau, ce qui fait 0,25 M. de G.G.G. par litre. Chez deux animaux témoins, on a injecté dans les mêmes conditions une solution isotonique de glycylglycine (G.G.), peptide très voisin mais qui n'est pas un substrat de l'enzyme. On a dosé l'acti-

vité tripeptidasique du plasma tous les deux jours chez ces animaux pendant la période des injections et les quatre jours qui l'ont suivie.

Le tableau 29 montre que chez les lapins en expérience, comme chez les témoins, les variations observées de l'activité tripeptidasique du plasma restent dans le domaine de la dispersion physiologique et n'ont donc aucune signification. L'aminotripeptidase ne possède pas les caractères d'un enzyme adaptatif mais est bien un enzyme constitutif, entièrement préformé dans l'organisme.

b/ Le taux plasmatique de l'enzyme peut également être affecté par l'état des organes chargés de l'éliminer. Ce phénomène très général est celui qui explique l'élévation de la phosphatase alcaline dans les ictères par rétention. Nous avons montré, à la suite de nos études dans les maladies du foie, que l'activité tripeptidasique du plasma était élevée au cours des ictères par rétention et qu'il existait un coefficient de corrélation statistiquement significatif entre cette activité enzymatique et le taux de bilirubine sanguin. Par contre, l'insuffisance rénale n'affecte pas à elle seule l'activité tripeptidasique. On pourrait penser également que les protéinuries importantes entrainent une fuite de l'enzyme dans les urines, diminuant ainsi l'activité plasmatique.

Nous n'avons pas calculé de "clearance enzymatique". Mais dans notre expérimentation, nous n'avons jamais trouvé que des traces ou des quantités très faibles de protéines dans les urines, et, à moins d'une filtration élective de la protéine enzymatique, bien hypothétique, cette protéinurie semble incapable de modifier le taux plasmatique de la tripeptidase.

c/ On peut encore penser que l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma est éventuellement liée à une production de l'enzyme par des cellules néoformées. Cette explication est celle que l'on donne, par exemple, de l'augmentation considérable du taux des phosphatases acides au cours du cancer de la prostate. Nous

| JOURS / LAPINS | 0 | 1 | 3 | 5 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 (G.G.G.) | 13,2 | 13,6 | 13,9 | 12,8 | |
| 2 (G.G.G.) | 13,3 | 11,1 | 10,4 | 12,7 | 12,2 |
| 3 (G.G.) | 13,8 | 13,5 | 13,7 | 14,5 | 13,4 |
| 4 (G.G.) | 13,5 | 13,7 | 13,1 | 12,4 | 11,6 |

Tableau 29

VARIATIONS DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA APRES INJECTION DE DIGLYCYLGLYCINE (G.G.G.) CHEZ LES LAPINS 1 et 2. LES LAPINS 3 et 4 QUI ONT RECU DE LA DIGLYCINE (G.G.) SERVENT DE TEMOINS. ON N'OBVERSE AUCUNE MODIFICATION SIGNIFICATIVE DE L'ACTIVITE TRIPEPTIDASIQUE DU PLASMA.

avons trouvé une élévation de l'activité tripeptidasique dans les hémopathies malignes, et rien ne peut exclure l'hypothèse d'une biosynthèse accrue de l'enzyme par certaines cellules néoplasiques. Toutes les variétés histologiques n'interviennent probablement pas, puisque nous avons observé des leucoses aiguës avec activité tripeptidasique normale et que les cancers viscéraux étudiés s'accompagnaient également d'une activité enzymatique normale. Mais peut-être certains types histologiques sont-ils responsables d'une sécrétion accrue de l'enzyme ? Ceci reste hypothétique, mais est suggéré par certains résultats de la littérature. HUSFELDT (105) et OELKERS (146) ont observé une activité peptidasique accrue dans les leucocytes leucosiques. Ces résultats ont été confirmés par NOUR ELDIN et WILKINSON (145) qui ont étudié les activités di- et tri-peptidasiques des cellules leucosiques. BIRMINGHAM et GRAD (19) ont observé les mêmes phénomènes dans les cellules thymiques d'une souche de souris leucémiques. BURSTONE (29) enfin a démontré l'accroissement de l'activité protéolytique dans les tissus néoplasiques humains.

d/ La lyse cellulaire, enfin, reste la cause habituellement responsable de l'accroissement pathologique de beaucoup d'enzymes. C'est le cas de la transaminase glutamique oxalo-acétique libérée des cellules du myocarde par l'infarctus de cet organe, également de l'amylase pancréatique au cours des pancréatites aiguës hémorragiques. On peut penser que, de même, l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma provient de la destruction des cellules riches en cet enzyme. Cette opinion est celle de nombreux auteurs (175, 193, 199). Elle est résumée par CULLEN et coll. (45) qui écrivent : "Les conditions pathologiques s'accompagnant de destruction cellulaire entrainant une activité peptidasique élevée du sérum, apparemment due à la fuite de ces enzymes hors des cellules". Notre travail permet d'avancer plusieurs arguments en faveur de cette hypothèse. Toutes les maladies caractérisées par une lyse cellulaire importante voient croître l'activité tripeptidasique du plasma. C'est ainsi que les chiffres les plus élevés que nous ayons

rencontrés ont été trouvés au cours des anuries hémolytiques de la septicémie à B. Perfringens ou des erreurs transfusionnelles. Les relations unissant l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma avec l'amaigrissement intense observé au cours de certaines hémopathies peuvent faire penser que c'est la destruction cellulaire chez ces sujets cachectiques qui détermine l'accroissement du taux de l'enzyme. De même, l'augmentation constatée au cours des infarctus myocardiques, des foyers infectieux suggère la responsabilité de la nécrose tissulaire locale. L'expérimentation également permet de mettre en cause la destruction des tissus, destruction globale dans les expériences d'amaigrissement, et surtout foyer local au cours des abcès.

Mais, de nombreux autres arguments peuvent être opposés au rôle exclusif de la destruction tissulaire. Nous avons observé des anuries non hémolytiques en rapport avec un choc hémorragique qui s'accompagnent d'une élévation remarquable de l'activité tripeptidasique. Expérimentalement, l'administration de thyroxine qui produit un amaigrissement rapide et intense n'entraine pas d'élévation de cette activité enzymatique. Dans l'exposition aux rayons X également, il y a destruction cellulaire et chute de l'activité enzymatique. Dans le jeûne, seule l'activité tripeptidasique du plasma s'accroît alors que la plupart des autres enzymes diminuent. Dans les expériences de jeûne ou d'abcès, où l'activité tripeptidasique s'accroît, le taux de la transaminase oxalo-acétique reste dans les limites de la normale. On assiste à l'inverse dans les expériences d'administration de thyroxine. Celà suggère que l'élévation de la tripeptidase plasmatique n'est pas le simple reflet de la destruction tissulaire. Cette opinion est également défendue par SCHWARTZ (173) qui a vu l'activité tripeptidasique s'accroître au cours d'expériences d'anoxie chez le rat, et qui écrit : "Une élévation frappante dans l'activité tripeptidasique du plasma survient dans les états dans lesquels il n'y a pas de destruction tissulaire évidente". On sait, d'autre part, que le taux de transaminase sérique oxalo-acétique augmente dans les états de destruction

des cellules qui en sont riches, myocardiques, hépatiques, musculaires et rénales. Les comparaisons entre les variations de ces deux activités au cours de notre expérimentation sont assez instructives.

En fait, il semble probable qu'il n'y a pas un seul mais plusieurs facteurs qui interfèrent pour déterminer le niveau de l'activité tripeptidasique du plasma. La lyse cellulaire est incontestable, mais n'explique pas tout. L'accroissement de la biosynthèse, la rétention sanguine ou l'apparition d'une sécrétion nouvelle peuvent également intervenir. Enfin, il ne faut pas oublier que les enzymes étant très sensibles à de multiples inhibiteurs et activateurs, les médicaments administrés peuvent peut-être intervenir. Aucun d'entre eux chez les malades que nous avons étudiés ne semble avoir eu une action évidente ; mais l'on sait que de nombreuses drogues utilisées couramment sont des inhibiteurs puissants de la tripeptidase ; c'est le cas de certains antihistaminiques, bénadryl et pyribenzamine, de la cocaïne, de la procaïne, de l'amide procaïnique et de l'ésérine (233).

## D./ Place de l'aminotripeptidase dans les phénomènes de catabolisme protidique

Nos observations cliniques et nos études expérimentales ont montré qu'il y avait fréquemment coexistence d'un catabolisme azoté accru et d'une élévation de l'activité tripeptidasique du plasma. On a également constaté un rapport souvent grossièrement quantitatif entre ces deux phénomènes. A l'inverse, certaines conditions expérimentales d'hypercatabolisme protidique, telles l'administration de thyroxine ou l'exposition aux rayons X, ne déterminent pas une augmentation de l'activité tripeptidasique du plasma. Il existe donc deux types d'hypercatabolisme azoté, suivant qu'ils s'accompagnent ou non d'un accroissement de l'activité tripeptidasique du plasma.

Dans la littérature, les relations unissant cette activité enzymatique au catabolisme azoté ont été retrouvées par quelques auteurs. STERN, CULLEN et BARBER (200) ont observé au cours des fractures la

persistance de l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma tant que la balance azotée restait négative et le retour à la normale de l'activité enzymatique avec la phase d'anabolisme. Mais leurs constatations ne s'appliquent qu'à peu de blessés, l'étude de la balance azotée n'ayant été faite par eux que dans deux cas. SCHWARTZ (173) a constaté au cours du choc hémorragique du rat une évolution parallèle de l'activité tripeptidasique et de l'azote aminé plasmatique. D'autres auteurs (67, 45) sans avoir établi de corrélations chiffrées pensent que des rapports existent probablement entre eux. Tous ces résultats sont parcellaires, ne constituent en général qu'une incidente dans les travaux auxquels ils appartiennent. En fait, ce travail réalise la première étude d'ensemble consacrée aux relations entre activité tripeptidasique du plasma et catabolisme azoté.

De quelle manière peut-on interpréter ces relations à l'issue de cette étude ? Plusieurs hypothèses sont concevables. Les deux phénomènes peuvent être des conséquences d'un même processus, la destruction tissulaire. Mais on a vu que destruction tissulaire et augmentation de l'activité tripeptidasique n'étaient pas forcément liées. C'est le cas de l'hypercatabolisme protidique entrainé par l'administration de thyroxine ou l'exposition aux rayons X. A l'inverse, on peut penser que l'augmentation de l'activité tripeptidasique du plasma, reflet d'un accroissement de la production cellulaire, est un des mécanismes du catabolisme azoté. Cette hypothèse tendrait à démontrer que les peptidases sont un maillon important de la destruction des protéines tissulaires. Des travaux expérimentaux remarquables de SCHWARTZ (182) viennent à l'appui de cette conception. Cet auteur a entrepris une série d'études en vue de rechercher les effecteurs enzymatiques périphériques des corticoïdes surrénaux. Il a constaté que la cortisone ne modifiait pas le taux des peptidases sériques mais en revanche accroissait notablement la concentration des peptidases du diaphragme vivant de rat, alors que la surrénalectomie la diminuait. L'auteur explique les différences trouvées entre l'effet de la cortisone sur des extraits tissulaires ou le plasma et celle obtenue avec du tissu vivant, par la nécessité de surfaces cellulaires intactes.

L'hormone agirait soit par augmentation directe sur la biosynthèse enzymatique, soit en facilitant l'action de l'enzyme sur son substrat. Cette étude ouvre des perspectives toutes nouvelles sur la compréhension des phénomènes intimes du catabolisme protidique.

L'analyse de nos propres recherches et la comparaison de leurs résultats avec les études que nous venons de citer, peut amener à se demander si la mesure de l'activité tripeptidasique du plasma ne permet pas d'introduire une séparation entre deux types d'hypercatabolisme protidiques suivant que cette activité est élevée ou non. Dans la première classe, on peut ranger l'hypercatabolisme du jeûne, celui de l'infection et la plupart des hypercatabolismes pathologiques que nous avons rencontrés. La tripeptidase semble jouer un rôle particulier dans les processus de catabolisme azoté intéressant ces états et ne pas être la simple conséquence d'une destruction tissulaire accrue. Les corrélations cliniques et expérimentales qui ont été démontrées en fournissent la preuve. Dans le deuxième groupe, on trouve les hypercatabolismes protidiques de l'intoxication par la thyroxine et de l'exposition aux rayons X. La tripeptidase n'intervient pas, semble-t-il, dans ces phénomènes.

Cette séparation toute artificielle a l'intérêt de chercher à pénétrer le mécanisme biochimique des phénomènes, problème d'intérêt capital pour leur compréhension. On considère maintenant la démonstration d'une modification enzymatique comme l'interprétation idéale du mode d'action d'une hormone ou d'un processus métabolique particulier. On peut penser que, dans cette perspective, la connaissance du rôle des peptidases éclaircit un peu les difficultés rencontrées dans l'étude du catabolisme protidique.

# CONCLUSIONS

Les modifications de certaines activités protéolytiques du plasma sont envisagées dans leurs rapports avec l'hypercatabolisme protidique. On s'est ainsi efforcé d'aborder sous un aspect nouveau, jusqu'alors presque entièrement négligé, le mécanisme encore fort obscur d'un désordre métabolique survenant au cours de toutes les affections aiguës sévères et atteignant parfois une intensité telle qu'il constitue en lui-même un grave danger.

Une mise au point technique préalable, indispensable à une telle étude nous a amené à recourir comme substrat à un tripeptide, la glycyl-glycyl-glycine (G.G.G.), dont on mesure l'hydrolyse par le plasma à l'aide du procédé de Grassmann et Heyde, qui consiste en une titrimétrie en milieu alcoolique des radicaux acides libérés. Une étude méthodologique de la cinétique de la réaction nous a ensuite permis de choisir les conditions de température, de pH, de durée d'incubation, de quantité de substrat qui assurent une validité à cette technique, et de définir une unité conventionnelle. De tels essais ont constitué le premier temps de notre travail, car cette activité du plasma n'avait fait l'objet que de travaux épars.

Chez les sujets sains, l'activité tripeptidasique du plasma est de 4,45 unités. 115 dosages ont rendu possible une analyse statistique de nos résultats et de déterminer l'écart type, qui est de 1,1 unités. L'activité tripeptidasique du plasma peut donc être ajoutée à la liste des constantes biologiques de l'homme.

En pathologie, l'activité tripeptidasique du plasma est éminemment variable, pouvant dépasser 20 unités, soit entre 4 et 5 fois la valeur normale. C'est ce qui ressort de 845 dosages pratiqués chez 284 malades relevant d'affections variées appartenant aux domaines suivants : néphrologie, hématologie, maladies hépato-vésiculaires, cardiologie, maladies infectieuses, cancers, endocrinologie.

Le grand nombre de dosages ainsi réunis, dans une étude homogène, contrastant avec les résultats très peu nombreux et parcellaires de la littérature, permet de se faire une opinion sur les modifications pathologiques de l'activité tripeptidasique du plasma. Elles ne sont pas en rapport avec une insuffisance viscérale, quelle qu'elle soit, ni avec une thérapeutique particulière, ni avec les variations de concentration d'une "constante" du milieu intérieur. En revanche, une corrélation se dégage, à peu près constamment, avec le degré de catabolisme azoté. Lorsque le catabolisme azoté a pu être mesuré par la quantité d'urée endogène formée quotidiennement, on constate grâce à l'analyse statistique que le coefficient de corrélation unissant les deux caractères quantitatifs, urée endogène quotidienne et activité tripeptidasique du plasma est largement significatif.

Une expérimentation animale a été entreprise chez le lapin et chez le rat, afin de préciser les relations unissant l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté. Nous avons montré que l'activité tripeptidasique du plasma était également une constante biologique dans ces deux espèces, mais à des taux différents entre eux et de celui observé chez l'homme.

Chez 42 lapins, on a constaté que certains états d'hypercatabolisme protidique endogène expérimental, tels le jeûne calorique, ou l'abcès obtenu par injection d'essence de térébenthine, isolés ou associés, entrainent l'accroissement de l'activité tripeptidasique du plasma. Cette élévation peut atteindre des chiffres élevés jusqu'à trois fois la valeur normale, et est parallèle à l'intensité du catabolisme azoté. A l'inverse, l'administration de thyroxine, bien que déterminant un état d'hypercatabolisme protidique, n'a pas pour conséquence l'augmentation de l'activité tripeptidasique du plasma.

Chez 26 rats, on a observé que le catabolisme azoté provoqué par l'exposition aux rayons X détermine une diminution de l'activité tripeptidasique du plasma, statistiquement significative par rapport aux variations observées chez les animaux témoins.

Les résultats de l'expérimentation apportent une donnée primordiale en ce qui concerne l'interprétation des relations de l'hyperactivité tripep-

tidasique du plasma et de l'hypercatabolisme azoté. On pourrait, en effet, considérer l'accroissement de l'activité enzymatique comme la conséquence possible de plusieurs phénomènes, soit une destruction tissulaire, soit une production accrue dans certaines circonstances. L'expérimentation nous montre qu'il existe deux types d'hypercatabolisme protidique, suivant que l'activité tripeptidasique du plasma est augmentée ou non. On peut donc penser que l'accroissement de cette activité n'est pas un phénomène commun à tous les états de destruction tissulaire. Il est légitime en revanche d'émettre l'hypothèse que l'aminotripeptidase est un des chainons d'un mécanisme de destruction des protéines, intervenant dans certains états d'hypercatabolisme protidique.

On a ainsi isolé un effecteur périphérique essentiel du catabolisme azoté.

## Appendice

Au cours de ce travail, des moyens statistiques d'étude des résultats ont été utilisés.

Afin de permettre une compréhension aisée de ces modes d'expression et de leur signification, on va indiquer brièvement les méthodes dont on s'est servi.

On a fait appel dans cette étude à trois notions statistiques :

- La distribution de Gauss et le tracé de la courbe correspondante avec calcul de l'écart type et comparaison de deux distributions entre elles.
- La comparaison des moyennes de deux échantillons par le "test t" en vue d'estimer leur caractère homogène ou hétérogène.
- La recherche d'une corrélation entre deux caractères quantitatifs par le calcul du coefficient de corrélation r et le tracé des droites de régression.

### 1. - Distribution de Gauss et calcul de l'écart type

La distribution de Gauss ou distribution normale traduit la répartition des fréquences des différentes valeurs mesurant un phénomène en biologie. Elle a l'aspect d'une courbe en cloche, les fréquences étant portées en ordonnées et les chiffres mesurant le phénomène en abscisses. Cette courbe répond à l'équation générale suivante :

$$y = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}}$$

où e est la base des logarithmes népériens 2,718

m la moyenne arithmétique des mesures effectuées

$\sigma$ un paramètre qui est l'indice de dispersion du phénomène et que l'on appelle l'écart type. Cet écart type est donné par la formule :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma \Delta^2}{n - 1}}$$

où $\Sigma \Delta^2$ indique la somme des carrés des écarts à la moyenne de chaque mesure

n l'effectif de l'échantillon.

Une dispersion quelconque est donc définie par deux paramètres :
la moyenne m
l'écart type $\sigma$

On a montré que 95/100 des résultats se trouvaient dans l'intervalle de deux fois l'écart type autour de la moyenne et 99/100 des résultats dans l'intervalle de trois fois l'écart type autour de la moyenne. Aussi indique-t-on le résultat d'une mesure biologique par la moyenne plus ou moins deux fois l'écart type $m \pm 2\sigma$

La comparaison de deux distributions se fait par le coefficient de variation (v) qui est le rapport, exprimé sous forme de pourcentage de l'écart type à la moyenne :

$$v = \frac{\sigma}{m} \times 100$$

Ce coefficient sert d'indice de dispersion relative.

## 2. - Test "t"

Le test "t" mis au point par STUDENT et FISHER permet de comparer les moyennes de deux échantillons, afin de savoir si la différence entre elles est significative ou non de l'hétérogénéité des deux échantillons.

En dehors de toute considération théorique, on calcule "t" par la formule suivante :

$$t = \frac{m^1 - m^2}{Sd}$$

où $m^1$ et $m^2$ sont les moyennes des deux échantillons et Sd l'écart type de la différence des moyennes.

Sd est donné par le calcul ci-dessous :

$$Sd^2 = \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}$$

$\sigma_1$ et $\sigma_2$ étant les écarts type des deux échantillons n1 et n2 leurs effectifs.

Lorsque t est supérieur à 2, les moyennes étant séparées par plus de deux fois l'écart type de leur différence, la probabilité d'hétérogénéité est de 95/100 ; lorsque T est supérieur à 2,6 de 99/100.

Dans le cas des petits échantillons inférieurs à 30, habituellement rencontrés au cours de notre étude, cette méthode de calcul cesse d'être rigoureuse. Le calcul de Sd devient légèrement différent :

$$Sd^2 = \sigma^2 \left(\frac{1}{n^1} + \frac{1}{n^2}\right)$$

où $\sigma^2$ est une valeur intermédiaire entre $\sigma_1^2$ et $\sigma_2^2$ donnée par le calcul :

$$\sigma^2 = \frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{n1 + n2 - 2}$$

De plus, le seuil des valeurs du rapport t, correspondant aux coefficients habituels 95/100 ou 99/100 n'est plus deux ou 2,6, mais des valeurs dépendant de l'effectif des échantillons, et plus précisément du nombre = n1 + n2 - 2, dit "nombre de degrés de liberté". Les valeurs limites se lisent dans une table particulière, dite "table de t".

## 3. - Coefficient de corrélation

Le coefficient de corrélation r est un paramètre obtenu par calcul qui permet d'estimer s'il y a corrélation ou non entre deux séries de résultats quantitatifs.

Il est donné par la formule : $r = \frac{p}{\sigma x \ \sigma y}$

où $\sigma x$ et $\sigma y$ sont les écarts type des deux séries étudiées x et y
p est la covariance, définie comme la somme des produits unissant deux à deux les écarts à la moyenne des valeurs des deux séries, somme divisée par l'effectif des deux séries.

Tel qu'il est défini, le coefficient de corrélation r ne peut prendre qu'une valeur comprise entre -1 et +1. Lorsqu'il est nul ($r = 0$), la variance p est également nulle ; il n'y a aucune corrélation entre les deux variables.

Lorsque $r = +1$ ou $r = -1$, on a pour tous les points du diagramme une relation stricte. La variation d'une série en fonction de l'autre est linéaire ; il y a corrélation parfaite, positive ou négative entre les deux grandeurs.

Lorsque la valeur de r est comprise entre 0 et 1, il y a une certaine corrélation entre les deux séries de variables, plus ou moins forte selon que r est plus ou moins voisin de 1. Si r est positif, la corrélation est positive, c'est à dire que les plus grandes valeurs de l'une des deux séries correspondent aux plus grandes valeurs de l'autre. Si r est négatif, la corrélation est négative ; aux plus grandes valeurs de l'une des deux séries correspondent les plus petites valeurs de l'autre.

Plus que la valeur du coefficient de corrélation, il est utile de savoir s'il est significatif ou non, c'est à dire si les deux séries étudiées varient bien de manière parallèle.

On peut calculer la valeur limite de r dans le cas d'un effectif d'échantillon élevé en appliquant la formule $\frac{2}{\sqrt{n-1}}$ (sécurité 90/100) ou $\frac{2,6}{\sqrt{n-1}}$ (sécurité 95/100)

où n est l'effectif des échantillons. Dans la pratique, on utilise des tables où figurent directement les valeurs de ces expressions pour les différentes valeurs de n, et il suffit de regarder si r est supérieur à ces valeurs pour savoir s'il est significatif.

On peut traduire la notion de corrélation en traçant les droites de régression sur le graphique où une des valeurs est portée en abscisses et l'autre en ordonnées. Il existe deux droites de régression de y en x, et de x en y, confondues lorsque $r = \pm 1$, perpendiculaires lorsque $r = 0$, et formant un angle d'autant plus aigu que la corrélation est meilleure.

---

La matière de cet appendice et les tables utilisées sont empruntées à deux ouvrages :

L'initiation aux méthodes statistiques en biologie (M. LAMOTTE, Masson & C°, éd. Paris, 1957.

Statistical methods (G.W. SNEDECOR) Iowa State College Press Iowa, 1954

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : LE CATABOLISME PROTIDIQUE

Moyens d'étude et variations physio-pathologiques 4

Schéma général du métabolisme protidique 4

Méthodes permettant d'explorer l'équilibre protidique 6

Facteurs physiologiques influençant la destruction des protéines tissulaires 11

Conditions pathologiques du déséquilibre protidique 13

DEUXIEME PARTIE : RECHERCHES PERSONNELLES 19

CHAPITRE I : Etude de la réaction enzymatique 20

Choix d'une méthode de dosage 20

Etude de la cinétique de la réaction d'hydrolyse et mode d'expression des résultats 25

Influence des modificateurs habituels des activités enzymatiques 33

CHAPITRE II : L'activité tripeptidasique du plasma chez le sujet normal 43

CHAPITRE III : L'activité tripeptidasique du plasma en pathologie 49

Insuffisance rénale 49

Maladies du sang 64

Maladies hépato-biliaires 67

Maladies cardio-vasculaires 71

Maladies infectieuses 72

Divers 77

CHAPITRE IV : Etude des relations de l'activité tripeptidasique du plasma et du catabolisme azoté 78

Première section : Relations entre l'activité tripeptidasique du plasma et le catabolisme azoté en pathologie 78

Maladies des reins 79

Maladies du sang 84

Maladies hépato-biliaires 90

Maladies cardio-vasculaires 92

Maladies infectieuses 95

Divers 96

Deuxième section : Résultats de l'expérimentation animale 98

Etude de l'activité tripeptidasique du plasma chez le lapin et le rat normal 99

Hypercatabolismes protidiques endogènes et activité tripeptidasique du plasma 103

Expérimentation chez le lapin 103

Expérimentation chez le rat 133

TROISIEME PARTIE : Discussion concernant les résultats de nos recherches 138

Historique des recherches concernant l'amino-tripeptidase 139

Etat actuel des connaissances sur l'origine, l'excrétion et le rôle physiologique de l'amino-tripeptidase chez l'homme 140

Hypothèse pouvant expliquer l'élévation de l'activité tripeptidasique du plasma 142

Place de l'amino-tripeptidase dans les phénomènes de catabolisme protidique 148

CONCLUSIONS 151

APPENDICE EXPLICATIF DES METHODES STATISTIQUES UTILISEES 154

BIBLIOGRAPHIE I

Vu, le Président de Thèse :
Professeur J. HAMBURGER

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

# B I B L I O G R A P H I E


1 - ABDERHALDEN E. et HANSON H.
Weiterer beitrag zur kenntnis der in blutplasma vorhandenen polypeptidasen.
Ferment. Forsch. 1937, 15, 382.

2 - ABDERHALDEN H. et HANSON H.
Uber das vorkommen von polypeptidasen in der linse,in der hornhaut, in glaskörper und im kammerwasser des auges.
Ferment. Frosch. 1938, 16, 670

3 - ABELS J.C., YOUNG N.F. et TAYLOR H.C.
Effects of testosterone and of testosterone propionate on protein formation in man.
J. Clin. Endocrin., 1944, 4, 198.

4 - ACHARD Ch. et FEUILLE E.
Sur la rétention de l'urée dans les maladies aiguës.
C.R. Soc. Biol. 1912, 72, 100.

5 - ACHARD Ch. et FEUILLE E.
L'état de rétention dans l'organisme au cours des maladies aiguës.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1914, 1, 845.

6 - ADAMS E., DAVIS N.C. et SMITH E.L.
Peptidases of erythrocytes. III. - Tripeptidase.
J. Biol. Chem., 1952, 199, 845

7 - ADAMS E., Mc FADDEN M. et SMITH E.L.
Peptidases of erythrocytes. I. - Distribution in man and others species.
J. Biol. Chem. 1952, 198, 663.

8 - ADDIS T., BARRET E., POO L. et YUEN D.W.
The relation between the serum urea concentration and the protein consumption of normal individuals.
J. Clin. Investig., 1947, 26, 869

9 - AGREN G.
The purification and properties of aminopolypeptidase from the hog's mucosa.
Acta physiol. Scand., 1945, 9, 248.

10 - BARBER V.T., STERN K., ASKONAS B.A. et CULLEN A.M.
Peptidases in human serum.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, 67, 431.

11 - BARDIER E.
L'inanition.
in Dictionnaire de Physiologie - Ch. Richet
1913 - Paris - Félix Alcan éd.

12 - BENARD H. et GAJDOS A.
Les fonctions hépatiques.
1952 - Paris - Masson éd.

13 - BENDIT E.P. (cité dans CANNON P.R.)
Some pathologic consequences of protein and aminoacid deficiencies.
1948 - Springfield - Thomas éd.

14 - BETZ E.H.
Irradiation et métabolisme protéique.
Rev. Fr. Etud. Clin. Biol., 1958, 3, 387.

15 - BENEDICT F.G.
A study of prolonging fasting.
Carnegie Institution of Washington - Publ. N°203, 1915.

16 - BING R., CASTELLANOS A., GRADEL E., LUPTON C. et SIEGEL A.
Experimental myocardial infarction : circulatory, biochemical and pathologic changes.
Am. J. Med. Sc., 1956, 232, 533.

17 - BINKLEY F., ALEXANDER V. et BELL F.E.
Peptidases and alcaline phosphatases of swine kidney.
J. Biol. Chem., 1957, 228, 559

18 - BIRMINGHAM M.K. et DESBARATS M.L.
Changes in oxygen uptake and peptidase activity of rat thymus during growth and after adrenalectomy.
Canad. J. Med. Sc., 1952, 30, 494.

19 - BIRMINGHAM M.K. et GRAD B.
Peptidase activity in the thymus of a normal and a leucemic strain of mice during growth and ageing.
Canc. Res., 1954, 14, 352.

20 - BLOCKER T.G., LEVIN W.C., LEWIS S.R. et SNYDER C.C.
The use of radioactive sulphur labeled methionine in the study of protein metabolism in burn patients.
Ann. Surg. 1954, 140, 519.

21 - BLOCKER T.G., LEVIN W.C., NOWINSKI W.W. LEWIS S.R. et BLOCKER V.
Nutrition study in severely burned.
Ann. Surg. 1955, 1, 589

22 - BORSOOK H. et KEIGHLY G.
The continuing metabolism of nitrogen in animals.
Proc. Roy. Soc. London, 1935, 118, 484

23 - BORST J.G.
Protein catabolism in uremia.
Lancet, 1948, 1, 824

24 - BOUNHIOL J.
Cycle journalier de l'azotémie chez le lapin.
C.R. Soc. Biol. 1941, 135, 761

25 - BOUVRAIN Y., TANRET P. et MATHE G.
Sur la signification de certaines perturbations humorales dans les suites défavorables d'un infarctus du myocarde.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, 68, 81

26 - BRAASCH J.W., WARELIN G.E., BELL J.H. et LEVENSON S.M.
The effect of testosterone propionate on the total urinary nitrogen excretion of the rat following burns.
Med. Nutrition. Lab. Report, N°63, 1949, Chicago.

27 - BROWNE J.S.L., SCHENKER V. et VENNING E.H.
Protein metabolism in damage during convalescence.
Tr. Ass. Am. Physiciane, 1946, 59, 235.

28 - BULL G.M., JOEKES A.M. et LOWE K.G.
Conservative treatment of anuric uremia.
Lancet. 1949, 2, 229.

29 - BURSTONE M.S.
Histochemical demonstration of proteolytic activity in human neoplasme.
J. Nat. Canc. Inst., 1956, 11, 1149

30 - BURSTONE M.S. et FOLK J.E.
Histochemical demonstration of aminopeptidase.
J. Histochem. Cytochem., 1956, 4, 217.

31 - CAEN J., MATHE G., LE XUAN CHAT, BERNARD J.
La fibrinolyse au cours des hémopathies malignes.
7ème Congrés Européen d'Hématologie - Copenhague - 26-31 Aout 1957.

32 - CALVIN D.B.
Plasma protein changes following intravenoux saline administration.
Am. J. Physiol., 1939, 126, 154.

33 - CANNON P.R., FRAZIER L.E. et HUGUES H.
The influence of cortisone upon protein metabolism.
Arch. Path., 1956, 61, 271.

34 - CANNON P.R., STEFFEE C.H., FRAZIER L.J. ROWLEY D.A. et STEPTO R.C.
The influence of time of ingestion of essential aminoacids upon utilization in tissue synthesis.
Fed. Proc., 1947, 6, 390.

35 - CARNOT P., BENARD H., RUDOLF M. et VERAN P.
La forme galopante de la maladie de Basedow.
Presse Médicale, 1932, 15, 276.

36 - CAUGHEY W.S., SMILEY J.D. et HELLERMAN L.
L glutamic acid dehydrogenase : structural requirements for substrate competition. Effects of thyroxine.
J. Biol. Chem., 1957, 224, 591

37 - CHAMBERS W.H., CHANDLERS J.P. et BARKER S.B.
The metabolism of carbohydrate and protein during prolonged fasting.
J. Biol. Chem. 1939, 131, 95.

38 - CHASE A.M. et KROTKOV M.S.
Inactivation of invertase by urea.
J. Lab. Comp. Physiol., 1956, 47, 305.

39 - CHOW B.F., ALLISON J.B., COLE W.H. et SEELEY R.D.
Effect of protein depletion on plasma proteins in the dog measured by electrophoretic analysis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, 60, 14.

40 - CLARK E.J.
The effect of cortisone on protein synthesis.
J. Biol. Chem., 1953, 200, 69.

41 - CLARK E.J., PETERS R.A. et ROSSITER R.J.
Nitrogem metabolism after burning.
Quart. J. Exp. Physiol., 1946, 33, 113.

42 - COLE W.H., SCHNEEWIND J.H et CANHAM R.
The role of protein metabolism in surgery.
Surg. 1955, 37, 683.

43 - COPE O., NATHANSON I.T., ROURKE G.M. et WILSON H.
Metabolic observations.
Ann. Surg., 1943, 117, 937

44 - CREDITOR H.C., BEVANS M., MUNCHY W.L et RAGAN C.
Effects of A.C.T.H. on wound healings in humans
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 74, 245.

45 - CULLEN A.M. BARBER V.T., BIRMINGHAM M.K. et STERN K.
Peptidase activity in human serum under various pathological conditions in prognancy and following the administration of A.C.T.H
Canad. J. Med. Sc., 1951, 29, 114.

46 - CUTHBERSON D.P.
Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to the limbs.
Quart. J. Med., 1932, n. S. 1, 233

47 - CUTHBERSON D.P. , Mc GIRR J.L. et ROBERTSON J.S.M
The effects of fracture of bone on the metabolism of the rat.
Quart. J. Exp. Physiol. 1939, 29; 13

48 - DALE W.M.
The effect of X rays on enzymes.
Biochem. J., 1940, 34, 1367

49 - DANNENBERG A.M. et SMITH E.L
Proteolytic enzymes of lung.
J. Biol. Chem., 1955, 215, 45

50 - DAVIDSON C.S.
Protein metabolism in severe liver disease especially alcoholic with cirrhosis.
Am. J. Med., 1956, 21, 129

51 - DAVIS N.C. et SMITH E.L
Action of tripeptidase on dipeptides of appropriate structure
J. Biol. Chem., 1955, 214, 209

52 - DEITRICK J.E., WHEDON G.D. et SHORR E.
Effects of immobilisation upon various metabolisms and physiologic functions of normal man.
Am. J. Med. 1948, 4, 3

53 - DELEZENE, POZERSKI
Action protéolytique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme.
C.R. Soc. Biol. 1903, 55, 690

54 - DEROT M.
La créatininémie
Thèse - Paris - 1932 - Marcel Vigné éd.

55 - DICKER S.E., HELLER H. et HEWER T.F.
Effects of protein déficient vegetable diets on renal function tests.
Brit. J. Exp. Path . 1946, 27, 158.

56 - DOYLE W.L.
Peptidase distribution in lymphatic tissus.
J. Biophys. Biochem. Cytology, 1955, 1, 221

57 - DREYFUS J.C., SCHAPIRA G., SCHAPIRA F. et DEMOS J.
Activités enzymatiques du muscle humain. Recherches sur la biochimie comparée de l'homme normal et myopathique, et du rat.
Clin. Chim. Acta, 1956, 1, 434.

58 - EICHEL H.J.
Spleen D.P.N.H cytochrome C. reductase activity in X irradiated rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 38.

59 - ELLIS D. et FRUTON J.S.
On the proteolytic enzymes of animal tissues. IX - - Calf thymus tripeptidase.
J. Biol. Chem., 1951, 191, 153.

60 - ELLIS D. SEWELL C.E. et SKINNER L.G.
Reticulocytes enzymes and protein synthesis
Nature, 1956, 177, 190.

61 - ENGEL F.L. et SCHWARTZ T.B.
Adrenal cortex and peptidase activity of rat tissue.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 77, 615.

62 - FAUVERT R., HARTMANN L., GUENIN P. et THIEBAULD L.
Le retentissement hématologique des gastrectomies :
l'anémie protéiprive. Etude de 100 cas de gastrectomies.
Sang, 1952, 23, 745.

63 - FENNINGER L., WATERHOUSE C. et KEUTMANN E.H.
The interrelationship of nitrogen and phosphorus in patients with certain neoplastic diseases.
Cancer, 1953, 6, 930

64 - FLEISHER G.A.
Peptidases in human blood - The hydrolysis of glycylglycine and glycyl 1 leucine by normal serum
J. Biol. Chem., 1953, 205, 925.

65 - FLEISHER G.A.
Peptidases in human blood. II - The hydrolysis of additional peptides by normal serum
J. Biol. chem. 1954, 206, 637

66 - FLEISHER G.A.
peptidases in human leukocytes
Ann. N.Y. acad. Sc., 1955, 59, 1020

67 - FLEISHER G.A. et BUTT H.R.
Peptidases in human serum : a comparison of activities between normal persons and patients with liver diseases and other pathologic conditions.
J. Clin. Invest. 1953, 32, 674

68 - FLEISHER G.A. et HAUGEN J.
Peptidases in human blood. IV - The hydrolysis of glycyl l leucine and other dipeptides by leucocytes.
Arch. Biochem. Biophys., 1956, 61, 119

69 - FOLIN O.
A theory of protein metabolism.
Am. J. Physiol., 1905, 13, 117

70 - FOLIN O.
A new colorimetric method for the determination of the aminoacid nitrogen in blood
J. Biol. Chem., 1922, 51, 377

71 - FOLIN O. et DENIS
Protein metabolism from the stand point of blood and tissue analysis. An interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism.
J. Biol. Chem., 1914, 17, 493.

72 - FRUTON J.S.
On the proteolytic enzymes of animal tissues. V - Peptidases of skin, lung and serum.
J. Biol. Chem., 1946, 166, 721.

73 - FRUTON J.S.
Proteolytic enzymes
Ann. Rev. Biochem. 1947, 16, 35

74 - FRUTON J.S.
The role of proteolytic enzymes in the biosynthesis of peptide bonds.
Yale J. Biol. Med., 1950, 22, 263

75 - FRUTON J.S. IRVING G.W. et BERGMANN M.
On the proteolytic enzymes of animal tissues. III - The proteolytic enzymes of beef spleen, beef kidney, and swine kidney. Classification of cathepsins.
J. Biol. Chem. 1941, 141, 763

76 - FRUTON J.S., SMITH V.A. et DRISCOLL P.E.
On the proteolytic enzymes of animal tissues. VII - A peptidase of calf thymus.
J. Biol. Chem. 1948, 173, 457

77 - GARNIER M. et SABAREANU
Des variations de poids au cours de la fièvre typhoïde.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1908, 2, 561

78 - GRAHAM G., POULDON E.P. cité dans POLLACK H. et HALPERN J.C.
The relation of protein metabolism to diseases.
Adv. in protein chem. 1951, 6, 383.

79 - GRASSMANN W. et DYCKERHOFF H
Uber die Proteinase und die Polypeptidase der Hefe
Abhandlung uber Planzen proteasen in der Von R. Willstätter und Mitarbeiternbegonnenen Untersuchungsreihe.
Ztft. Physiol. Chem. 1928, 179, 41

80 - GRASSMANN W., EMBDEN L. et SCHNELLER H.
Uber Aminopolypeptidase aus Hefe. Mitteillung uber planzen proteasen in der von R. Willstätter und Mitarbeitern begonnenen untersuchungsreihe.
Biochem. Ztft. 1934, 271, 216

81 - GRASSMANN W. et HEYDE W.
Allcalimetrische mikrobestimmung der aminosaüren und peptide
Ztft. Physil. Chem. 1929, 183, 32

82 - GRASSMANN W. et HEYDE W
Zur konntnis der peptidasen des blutserums. Vierte abhandlung uber enzyme der leukocyten in der von R. Willstatter und Mitarbeitern begonnenen untersuchungsreihe.
Ztft. Physiol. Chem., 1930, 188, 69

83 - GROSSMAN C.M., SAPPINGTON T.S., BURROWS B.A., LAVIETES PH et PETERS J.P.
Nitrogen metabolism in aoute infections.
J. Clin. Investing., 1945, 24, 523

84 - HAMBURGER J.
Le retentissement humoral de l'insuffisance rénale aiguë.
28 óme congrès français de Médecine - Bruxelles - 1951 - Charles Loris éd.

85 - HAMBURGER J. et RICHET G.
Sur un phénomène de libération d'eau endogène observé notamment au cours de certaines anuries.
Bull . Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1952, 68, 368.

86 - HANSON H.
Vorkommen und mögliche bedeutung der Gewebspeptidasen.
in Biochemie der Kulturpflanzen - 1956 - Berlin - Akademie Verlag.

87 - HANSON H. et HASCHEN R.J.
Zur Charakteristik der aminopeptidasen des Blutserums.
Hoppe Seyler's Ztft. Physiol. Chem. 1958, 310, 213

88 - HANSON H. et HASCHEN R.J
Die peptidase aktivität des blutplasmas aus verschiedenen Hauptgefätz stümmen, des barnes und der Galle gegenüber Leucylglycin-glycin. Hopp Seyler's Ztft. Physiol. Chem., 1958, 310, 221

89 - HANSON H. et HASCHEN R.J
Eiweisszufuhr und Serumpeptidase aktivität gegenüber leucylglycylglycin.
Hoppe Seyler's Ztft. Physiol. Chem., 1958, 310, 227

90 - HARARY J.
The in vitro inhibition of acetyl phosphatase by thyroxine
Biochem. Acta, 1957, 25, 193

91 - HARPER A.E., ERICSON L.E., BOLDT R.E. et ELVENHJEM C.A.
Effect of thyroid active substances on the betaïne homocysteine transmethylase activity of rat liver.
Am J. Physiol. 1956, 184, 457.

92 - HARROUN J.E., SMITH C.J. et LEVEY S.
Tissue protein studies in normal and undernourrished males : the changes in total circulating protein after an intravenous saline infusion as an index of protein stores.
J. Clin. Investig. 1950, 24, 212.

93 - HASCHEN R.J
Aktivität bestimmung von peptidasen durch quantitative papierchromatographie Clin. Chim. Acta, 1956, 1, 242

94 - HASCHEN R.J.
Experimentelle untersuchungen über die peptidase aktivität des Serums.
Wiss. Zchrft. Univ. Halle. - Math. Nat. VII 13, S. 419-446,Juli 1958.

95 - HEDIN S.G. cité dans GRASSMANN W. et HEYDE W.
Alkalimetrische mikrobestimmung der aminosaüren und peptide.
Ztft; Physiol. Chem., 1929, 183, 32.

96 - HEIFETZ C.J., PROBSTEIN J.G. et GRAY S.H
Clinical studies on blood diastase. III - Significance of increased blood diastase.
Arch. Int. Med., 1941, 67, 819.

97 - HILL R.G. et SMITH E.L
Action of leucine aminopeptidase on proteins and polypeptides
Fed. Proc. 1955, 14, 226.

98 - HINSBERG et BRUNS
Fermente in ihrer bedeutung für die Leberdiagnostik.
Dtsche Med, Wochenschrift, 1957, 82, 47

99 - HOLMAN H.R., WHITE A. et FRUTON J.S.
Relation of adrenal cortex to serum peptidase activity
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1947, 65, 196

100 - HORVATH A.
Inhibition by thyroxine of enzymes requiring Pyridoxal-5-phosphate
Nature, 1957, 179, 968

101 - HOWARD J.E.
Proteins metabolism during convalescence after trauma.
Arch. Surg. 1945, 50, 166

102 - HOWARD J.E., BIGHAM R.S., EISENBERG H. WAGNER D. et BAILEY E.
Studies on convalescence. IV. - Nitrogen and mineral balances during starvation and graduated feeding in healthy young males at bed rest.
Bull. Jonhs Hopkins Hosp., 1946, 78, 282

103 - HOWARD J.E., BIGHAM R.S. et MASON R.E.
Studies on convalescence. V. - Observations on the altered protein metabolism during induced malarial infections.
Tr. Ass. Am. Phys. 1946, 59, 242

104 - HOWARD J.E., PARSON W., STEIN R.E., EISENBERG H. et REIDT V
Studies on fracture convalescence. I. - Nitrogen metabolism after fracture and skeletal operation in healthy males.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 1944, 75, 156.

105 - HUSFELDT E.
Proteolytische Enzyme in den leukocyten des Menschen.
Ztschr. Physiol. Chem. 1931, 194, 137.

106 - JOHANSEN A. et THYGERSEN J.E.
Direct dilatometry of peptidase activity of normal human serum and hemolysate.
C.R. Trav. Lab. Carlsberg - Série Chim., 1948, 26, 369

107 - JOHANSEN A. et THYGERSEN J.E.
The effect of pituitary adrenocorticotropic hormone on human serum peptidase activity
Scand. J. Clin. Investig. 1951, 3, 66.

108 - JOHNSON M.J.
Specificity of intestinal aminopolypeptidase.
J. Biol. Chem. 1937, 122, 89

109 - JOHNSON M.J
Isolation and properties of a pure yeast polypeptidase
J. Biol. Chem. 1941, 137, 575.

110 - JOHNSON M.J. et BERGER J.
The enzymatic properties of peptidases
Adv. in Enzymol., 1942, 2, 69.

111 - JOHNSTONE R.M et QUASTEL J.H
Manometric estimation of peptidase activity.
Biochem. Biophys. Acta, 1957, 23, 88

112 - JUDAH J.D. et SPECTOR W.G.
Reactions of enzymes to trauma.
Brit. Med. Bull., 1954, 10, 42

113 - KARMEN A.
a note on spectrophotometric assay of glutamic oxalacetic transaminase in human serum
J. Clin. Investig., 1953, 34, 131

114 - KEYS A., BROZEK J; HENSCHEL A., MICKELSON A. et TAYLOR H.L.
The biology of human starvation.
1950 - Minneapolis - University of Minnesota Press éd.

115 - KNOK W.E. et MEHLER A.H
The adaptative increase of the tryptophan peroxidase system in liver.
Science, 1951, 113, 237.

116 - LADUE J.S., WROBLEWSKI F. et KARMEN A.
Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction.
Science, 1954, 120, 497.

117 - LANY M., LAMOTTE M, LAMOTTE BARILLON S
La dénutrition. Clinique, Biologie, Thérapeutique
1948 - Paris - Doin éd.

118 - LAROCHE G., TREMOLIERES J. et DENOIX P.
La dénutrition azotée chez les cancéreux. Son étiologie, son diagnostic, son pronostic.
Bull. Acad. Nat. Méd., 1948, 132, 536

119 - LAROCHE G., TREMOLIERES J. et LYON L.
Notes sur le métabolisme protidique au cours de la fièvre typhoïde
Bull. Aca. Nat. Méd., 1948, 132, 87

120 - LEMAY M.
Effect. of X radiations upon succinoxidase of rat kidney
Proc. Soc. Exper. Biol. med. 1951, 77, 337

121 - LEMIERRE A., DESCHAMPS P.N. et BERNARD E.
Azotémie mortelle avec intégrité anatomique des reins
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1924, 48, 861

122 - LENNOX W.G., O"CONNOR M. et BELLINGER M.
Chemical changes in the blood during fasting in the human subject.
Arch. Int. Med., 1926, 38, 553

123 - LE NOIR M, RICHET Ch. fils et SARLE
L'azoturie et l'azoténie basales chez l'homme adulte normal.
C.R. Soc. Biol. 1926, 95, 91

124 - LI C.H., GESCHWIND I. ET EVANS H.M.
The effect of growth and adrenocorticotropic hormones on the amino acid levels in the plasma.
J. Biol. Chem., 1949, 177, 91

125 - LINDERSTROM-LANG K
Volumetric determination of aminonitrogen.
C.R. Lab. Carlsberg - Série Chim. 1927/29, 17, N° 4,1, 17

126 - LITWACK G.
Effect of thyroxine on liver tyrosine-glutamic acid transaminase
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 93, 13

127 - LOBIANCO S. et SALA I.
Amino acidemia and amino aciduria in the acute leukemia ef childhood
Lattanta 1954, 25, 649.

128 - LOCALIO S.A., CHASSIN J.L. et HINTON J. W.
Tissue protein depletion. A factor in wound disruption
Surg., Gynec. Obst. 1948, 86, 107

129 - LONDON M., FINE A. et HUDSON P.B.
A new assay method for tripeptidase
Arch. Biochem. Biophys. 1956, 64, 412

130 - LUNDQUIST F., THORSTEINSSSON T.H. et JUUS O.
Purification and properties of some enzymes in human seminal plasma.
Bioch. J., 1955, 59, 69

131 - MADDEN S.C. , GEORGE W.E., WARAICH G.S. et WHIPPLE G.H.
Blood plasma protein regeneration as influenced by fasting infection and diet factors : variable reserve stores of protein building material in dogs.
J. Exp. Med., 1938, 67, 675

132 - MADDEN S.C. et WHIPPLE G.H.
Plasma proteins : their source, production and utilisation.
Physiol. Rev. 1940, 20, 194

133 - MANDL I., FERGUSON L.T. et ZAFFUTO S.F.
Exopeptidases of Clostridium histolyticus
Arch. Biochem. Biophys. 1957, 69, 365

134 - MARTIN C.J et AXELROD A.E.
The proteolytic enzyme system of skin. I. - Extraction and activation
J. Biol. Chem. 1957, 224, 309

135 - MASCHMANN E.
Zur kenntnis der peptidasen des Blutserums
Biochem. Zeit. 1941, 308, 359

136 - MATHE G., ARDAILLOU R. et RICHET G.
Influence de l'irradiation sur l'activité tripeptidasique du plasma chez le rat.
Rev. Fr. Etud. Biol. 1958, 3, 474

137 - MERKLEN P.
Les azotémies en dehors des néphrites
La Médecine, 1922, 3, 760 .

138 - MERKLEN P. et KUDELSKI
Sur la valeur pronostique de l'azotémie dans les infections aiguës
Bull. Mém. Soc. Méde. Hôp. Paris, 1919

139 - MERTEN R. et WINSCHUH M.
l und d dipeptidasen in den formelementen des menschlichen blutes.
Ztschr. Vitamin. Horman. Fermentforsch. 1947, 1, 35

140 - MONOD J.
Données nouvelles sur la biosynthèse des enzymes. Adaptation enzymatique.Exposés Ann. Bioch. Méd. 1955, 17, 195.

141 - MOORE F.D. et BALL M.R.
The metabolic response to surgery
Springfield - 1952 - Charles C. Thomas ed.

142 - MORGULIS S. et EDWARDS A.C.
Chemical changes in the blood during fasting and subsequent refeeding
Am. J. Physiol. 1924, 68, 477

143 - MULHOLAND J.H. TUI-CO, WRIGHT A.M. et VINCI V.J
Nitrogen metabolism, caloric intake and weight loss in post-operative convalescence.
Ann. Surg., 1943, 117, 512

144 - MYERS V.C. et FINE M.S.
The creatine content of muscle under normal conditions.
Its relation to urinary creatinine.
J. Biol. Chem. 1913, 4, 9

145 - NOUR ELDIN F. et WILKINSON J.F.
The estimation of peptidase activity in the white blood cells by paper chromatography
J. Clin. Path., 1956, 9, 175

146 - OELKERS H.A.
Unter suchungen über fermente der lymphocyten
Arch. Exp. Path. Pharmakol. 1931, 161, 344.

147 - PETERS J.P.
Problems of nitrogen metabolism
Fed Proc., 1944, 3, 197

148 - PETERS J.P.
Nitrogen metabolism in acute and chronic disease
Ann. N.Y. Acad. Se. 1946, 47, 327.

149 - PETERS J.P.
Effect of injury and disease on nitrogen metabolism
Am. J. Med., 1948, 5, 100

150 - PINCUSSOHN L.
Untersuchungen über die fermentativen eigenschaften des blutes
I - Uber ein peptolytisches ferment des normalen Hundeserums.
Biochem. Zeit., 1913, 51, 107

151 - PLOUGH I.C., FORSYTH B.T. et SBOROV V.M
Nitrogen balance in acute hepatitis
Am. J. Med. 1954, 16, 907

152 - POLLACK H. et HALPERN S.L
The relation of protein metabolism to disease.
Adv. In protein Chem. 1951, 6, 383

153 - RADEMAKER W. et SOONS J.B.J.
A micromethod for the determination of amino acids, peptides and proteolytic activity. Demonstration of the formation of a complex of g. g. dipeptidase and cobalt.
Biochem. Biophys. Acta, 1957, 24, 209.

154 - RADEMAKER W. et SOONS J.B.J
The distribution of protease activities on liver cell fractions.
Biochem. Biophys. Acta, 1957, 24, 451

155 - RICHET Ch. et RICHET Ch. fils
Inanition.
in"traité de physiologie Médico-Chirurgicale" - 1927 - Paris - Alcan éd.

156 - RICHET Ch. fils
Sur la perte de poids provoquée par une alimentation suffisante au point de vue calorique, mais insuffisante en protéines.
C.R., Soc. Biol. 1928, 98, 109

157 - RICHET Ch. Fils, FACQUET J. et GAUQUELIN R.
La désintégration protidique en pathologie.
Les Monographies de "La Médecine" 1933 - Paris.

158 - RICHET Ch. fils, LE NOIR M. et SARLE
L'azoturie et l'azotémie basales chez l'homme adulte normal
C.R. Soc. Biol. 1926, 95, 91

159 - RICHET Ch. fils et MINET M.
L'azoturie basale du lapin
C.R. Soc. Biol. 1926, 94, 733

160 - RICHET Ch. fils et MONCEAUX R.
Les régimes hypoazotés.
Presse Médicale, 1929, 55, 867

161 - RICHET G. et ALAGILLE D.
La protéolyse précoce au cours des anuries hémolytiques du post abortum. Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 1957, 2, 475

162 - RICHET G. , VILLIERS H. et ARDAILLOU R.
L'activité tripeptidasique du plasma au cours de l'insuffisance rénale. Contribution à l'étude du catabolisme protidique.
Rev. Fr Etud. Clin. Biol. 1957, 2, 808

163 - ROGER H.
Les variations de l'eau dans l'organisme des inanitiés.
Presse Médicale, 1907, 1, 673

164 - ROSE W.C.
The nutritive significance of the amino acids.
Physiol. Rev. 1938, 18, 109

165 - ROSE W.C., HAINES W.J. JOHNSON J.E. et WARNER D.T.
Further experiments on the role of the amino acids in human nutrition
J. Biol. Chem., 1943, 198, 457.

166 - RUDOLF L.A., SCHAEFFER J.A., DUTTON R.E. et LYONS R.H.
Serum glutamic oxalacetic transaminase in experimental tissu injury
J. Lab. Clin. Med., 1957, 49, 31

167 - SACCHETI C. et SALVIDIO E.
The biological activities of bone-marrow granulopoiesis in experimental leucopenias
Acta Haematological, 1957, 17, 210.

168 - SACHAR L.A. HOROWITZ A. et ELMAN R.
Studies en hypoalbuminemia produced by protein deficient diets.
I. - Hypoalbuminemia as a quantitative measure of tissue protein depletion. J. Exp. Med. 1942, 75, 453

169 - SALVIDIO E., SACCHETTI A., TIZIANELLO A. et DIENA F.
Influenza della teropterina, della aminopterina e della 6 - mercaptopurina sul midollo osseo della cavia. 2. - Attivita enzimatiche dei granuloblasti ed eritroblasti.
Boll. Soc. Ital. Emat., 1955, 3, 454

170 - SAYERS G., BURNS T., TYLER F., JAGER B.V., SCHWARTZ T.B., SMITH E.L., SAMUELS L.T. et DAVENPORT H.V.
Metabolic actions and fate of intravenously administerod adrenocorticotropic hormone in man.
J. Clin. Endocrin. 1949, 9, 593.

171 - SCHOENHEIMER R.
The dynamic state of body constituants.
1942 - Cambridge - Harvard Univ. Press.

172 - SCHOENHEIMER R. et RITTENBERG D.
The study of intermediary metabolism of animals with the aid of isotopes. Physiol. Rev. 1940;, 20, 218

173 - SCHWARTZ T.B.
Proteolytic activity and protein catabolism of rat diaphragm in hemorrhagic shock.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 83, 362.

174 - SCHWARTZ T.B.
Variations in rat dipeptidase activity following parenteral administration of activator and inhibitor.
J. Biol. Chem. 1953, 204, 61

175. - SCHWARTZ T.B. et ENGEL F.L
The adrenal cortex and serum peptidase activity
J. Biol. Chem. 1949, 180, 1047

176 - SCHWARTZ T.B. et ENGEL F.L
Effect of adrenocorticotropic hormone and cortisone therapy on human plasma aminopeptidase activity
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950, 74, 82

177 - SCHWARTZ T.B. et ENGEL F.L
A photometric ninhydrin method for the measurement of proteolysis
J. Biol. Chem. 1950, 184, 197.

178 - SCHWARTZ T.B. et ENGEL F.L
Rat plasma aminopeptidase in hemorragic shock
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953, 83, 568.

179 - SCHWARTZ T.B., ENGEL F.L. et TOWBIN C.C.
Peptidase activity of surviving rat diaphragm.
J. Biol. Chem. 1952, 197, 381.

180 - SCHWARTZ T.B. et MYERS J.D.
Observations on the visceral removal of plasma peptidase activity
J. Clin. Investig., 1954, 33, 337

181 - SCHWARTZ T.B., ROBERTSON M.C. et HOLMES L.B.
A microdiffusion method for the determination of plasma glycine
J. Lab. Clin. Med, 1955, 46, 657

182 - SCHWARTZ T.B., ROBERTSON M.C. et HOLMES L.B
Adrenocortical influences on dipeptidase activity of surviving rat diaphragm.
Endocrinol, 1956, 58, 453

183 - SHAFFER P.A. et COLEMAN W.
Protein metabolism in typhoid fever
Arch. Int Med. 1909, 4, 538

184 - SHEARBUR E.W.
Effect of saline infusions upon the blood volume and serum proteins of hypoproteinemic dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1942, 50, 140

185 - SHENKER V. et BROWNE J.S.L.
Conference on metabolic aspects of convalescence.
Trans. 12 th Meeting Josiah Mary Jr Found., 1946, 4-5, 31.

186 - SIBLEY j., FLEISHER G.A. et HIGGINS G.M.
Significance of the level of serum aldolase in tumor bearing animals
Cancer Res., 1955, 15, 306.

187 - SIEGEL A. et BING R.J
Plasma enzyme activity in myocardial infarction in dog and man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 91, 64

188 - SMITH E.L
Studies on dipeptidases. III - Hydrolysis of methylated peptides ; the role of cobalt in the action of glycylglycine dipeptidase.
J. Biol. Chem., 1948, 176, 21

189 - SMITH E.L
The peptidases of skeletal, heart and uterine muscle.
J. Biol. Chem., 1948, 173, 553.

190 - SMITH E.L
The specificity of certain peptidases.
Advances in Enzymology, 1951, 12, 191.

191 - SMITH E.L
The peptidases
in "Methods in Enzymology" - 1957 - New York - Acad. Press. Ed.

192 - SMITH E.L et BERGMANN M.
The peptidases of intestinal mucosa.
J. Biol. Chem. 1944, 153, 627

193 - SMITH E.L. CARTWRIGHT G.E., TYLER F.H. et WINTROBE M.M.
On the origin of certain serum peptidases as indicated by expérimental hemolytic anemia in dogs.
J. Biol. Chem., 1950, 185, 59

194 - SMITH E.L. et SPACKMAN D.H
Leucine aminopeptidase V. - Activation, specificity and mechanism.
J. Biol. Chem. 1955, 212, 271.

195 - SPOSITO H. et RUSSO-CAIA S.
Ricerche sulle attivita enzimatiche del fegato umano.
L'attivite dipeptidasica in biopsie di soggetti sani e sofferenti die epatopatie acute e croniche.
Il Fegato, 1956, 2, 274.

196 - SPRAGUE R.G., POWER M.H. et SENCH P.S.
Observations on the physiologie effects of cortisone and A.C.T.H in man. Arch. Int. Med. 1950, 83, 1999

197 - SPRINCSON D.B. et RITTENBERG D.
The rate of utilisation of ammonia for protein synthesis.
J. Biol. Chem. 1949, 180, 707.

198 - SPRINSON D.B. et RITTENBERG D.
The rate of interaction of the amino acids of the diet with the tissue proteins.
J. Biol. Chem., 1949, 180 , 715

199 - STERN K, BIRMINGHAM M.K. CULLEN A. et RICHER R.
Peptidase activity in leucocytes, erythrocytes and plasma of young adult and senile subjects.
J. Clin. Investig, 1951, 30, 84,

200 - STERN K., CULLEN A.M. et BARBER V.T.
Peptidase activity in human serum following bone fracture.
J. Clin. Investig, 1949, 26, 419.

201 - TAGNON H.
Les enzymes comme traceurs biologiques
Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 1956, 1, 1075

202 - TAPLEY D.F. et COOPER C.
The effect of thyroxine and related compounds on oxidative phosphorylation. J. Biol. Chem., 1956, 222, 341

203 - TERROINE E.
Le métabolisme de l'azote
1933 - Paris - Presses Univ. France éd.

204 - TERROINE E., CHAMPAGNE et MOUROT G.
La répartition des représentants urinaires du métabolisme azoté et sa signification pathologique. III. - La dépense azotée endogène spécifique minima chez diverses espèces homéothermes.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1933, 15, 203.

205 - THORSTEINN et THORSTEINSSON
Proteolytic activity of human, rabbit and bull semen with special reference to peptidases in the genital tract of male rabbit.
Am. J. Physiol.

206 - TIZIANELLO A. et SALVIDIO E.
Influenza della teropterina, aminopterina e 6 - mercaptopurina sulla milza di cavia. Attivita enzimatiche degli splenociti.
Boll. Soc. Ital. Emat. 1955, 3, 461.

207 - TOULOUSE E., MARCHAND et COURTOIS A.
L'encéphalite psychosique aiguë azotémique.
Presse Médicale, 1930, 30, 497

208 - TSI-TSAO-CHEN
Peptonases and dipeptisases activity of rabbit livers damaged with P, $CCl_4$, $CHCl_3$.
Tohoku J. exp. Med. 1940, 38, 152

209 - TSUBOI K.K. PENEFSKU Z.J. et HUDSON P.B.
Enzymes of the human erythrocytes. III - Tripeptidase, purification and specific properties.
Arch. Biochem. Biophys., 1957, 68, 54.

210 - UEHLINGER E.
Die pathologische anatomie der Hunger krankheit und des Hungerödems
Helv. Med. Acta, 1947, 14, 584

211 - URBANI E.
Gli enzimi proteolitici nella cellula e nell'embrione
Experientia, 1955, 11, 209.

212 - VAQUEZ H.
Alimentation dans la fièvre typhoïde
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1900, 1, 15

213 - VESCIA A.
Ion determined specificity of peptidase activity
Biochem. Biophys. Acta, 1956, 19, 174

214 - VERNE J.
Les stigmates cytologiques et cytochimiques de la carence azotée.
1953 - 29ème Congrès Français de Médecine - Paris - Masson & C° éd.

215 - VIRTANEN A.I. et WINKLER U.
Effect of decrease in the protein content of cells on the proteolytic enzyme system.
Acta Chem. Scand., 1949, 3, 272

216 - WACKER W.E.C., ULMER D.D. et VALLEE B.L.
Metalloenzymes and myocardial infarction. II. - Malic and lactic dehydrogenase activities and zinc concentrations in serum
New. Engl. J. Med., 1956, 255, 449

217 - WEECH A.A.
The significance of the albumin fraction of serum
Bull. N.Y. Acad. Med., 1939, 15, 63

218 - WEECH A.A., WOLLSTEIN M. et GOETTSCH E.
Nutritional edema in the dog. V. - Development of deficits in erythrocytes and hemoglobin on a diet deficient in protein.
J. Clin. Investig., 1937, 16, 719

219 - WEST M. et ZIMMERMAN H.
Serum enzymes in diseases. IV. - Lactic dehydrogenase and glutamic oxalacetic transaminase levels in renal disease
J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 185

220 - WEINSTOCK I.M., GOLDRICH A.D. et MILHORAT A.T.
Enzyme studies in muscular dystrophy. II. - Muscle dipeptidase activity and vitamin E deficiency
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, 91, 302

221 - WHEDON G.D. et SHORR E.
Metabolic studies in paralytic acute anterior poliomyelitis
I. - Alterations in nitrogen and creatin metabolism
J. Clin. Investig., 1957, 36, 941

222 - WHIPPLE G.H.
The dynamic equilibrium of body proteins
1956 - Springfield - C.C. Thomas ed.

223 - WHIPPLE G.H. et MADDENS S.C.
Hemoglobin, plasma protein and cell protein. Their interchange and construction in emergencies
Medicine, 1944, 23, 215.

224 - WHIPPLE G.H., MILLER L.L., ROBSCHEIT-ROBBINS F.S.
Raiding of body tissue to form plasma protein and hemoglobin ; what is premortal rise of urinary nitrogen.
J. Exp. Med., 1947, 85, 277

225 - WIGHT A., HOPKIRK J.F. et COPE O.
Metabolic derangements imperiling the perforated ulcer patient.
IV. - Derangements of nitrogen metabolism and the nitrogen deficit.
Arch. Surg. (Chicago), 1956, 72, 336

226 - WILLIAMSON M.B.
Protein metabolism during healing of wounds
Clinical Chemistry, 1956, 2, 1

227 - WILLSTATER R., BAMANN E. et ROHDEWALD M.
Zur kenntnis der proteolytischen wirkungen farbloser blutkarperchen über enzyme der leukocyten
Ztschr. Physiol. Chem., 1929, 185, 267

228 - WISWELL J.G. et BRAVERMAN M.G.
The effects of thyroxine and certain metal ions upon oxidation and phosphorylation in vitro.
Endocrinol., 1957, 61, 153

229 - ZAMECNIK P.C., STEPHENSON M.L. et COPE O.
Peptidase activity of lymph and serum after burns.
J. Biol. Chem., 1945, 158, 135

230 - ZELDIS L.J., ALLING E.L., Mc COORD A.B. et KULKA J.P.
Plasma protein metabolism. Electrophoretic studies
Chronic depletion of circulating proteins during low protein feeding.
J. Exp. Med., 1945, 85, 157

231 - ZIFF M. et SCULL E.
Effects in rhumatoid arthritis of hydrocortisone and cortisone injected intra articularly
Arch. Int. Med., 1952, 90, 774

232 - ZIFF M., SIMSON J., SCULL E., SMITH A., SHATTON J. et MAINLAND D.
Aminotripeptidase content of synovial fluid in arthritic diseases.
J. Clin. Investig., 1955, 34, 27

233 - ZIFF M. et SMITH A.
Inhibition of aminotripeptidase
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, 80, 761

229 - ZAMBONIK P.C., STEINHEMSON M.L. et COPE O.
Peptidase activity of lymph and serum after burns.
J. Biol. Chem., 1945, 158, 135

230 - ZEELDIS I.J., ALLING R.D., Mc COORD A.B. et KULKA J.P.
Tissue protein metabolism. Electrophoretic studies
Chronic depletion of circulating proteins during low protein
feeding.
J. Exp. Med., 1945, 82, 157

231 - ZIFF M. et SCULL E.
Effects in rheumatoid arthritis of hydrocortisone and cortisone
injected intra articularly
Arch. Int. Med., 1952, 90, 774

232 - ZIFF M., SIMSON J., SCULL E., SMITH A., SHATTON J. et MAINLAND D.
Aminotripeptidase content of synovial fluid in arthritic
diseases.
J. Clin. Investig., 1953, 34, 27

233 - ZIFF M. et SMITH A.
Inhibition of aminotripeptidase
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1952, 80, 751